

Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. H. Naegeli

Arbeit unter der Leitung von Dr. D. Demuth

**Klinisch-pharmakologische Evaluation der Vitamine und ihre Einbindung in ein
computergestütztes Therapie-Entscheidungshilfe-System**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
Stefano Gaudio
Tierarzt
von Lupfig (AG)

genehmigt auf Antrag von
Prof. em. Dr. F. R. Althaus, Referent
Prof. Dr. A. Liesegang, Korreferentin

Zürich 2015

Zentralstelle der Studentenschaft

„Da steh ich nun, ich armer Tor,
und bin so klug als wie zuvor.“

Johann Wolfgang von Goethe (Werk: Faust)

1	ZUSAMMENFASSUNG	3
2	EINLEITUNG	4
2.1	Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox.....	4
2.1.1	Das Tierarzneimittelkompendium.....	4
2.1.2	Die Wirkstoffdatenbank	5
2.1.3	Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes	5
2.1.4	CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)	5
2.1.5	Phytoarzneidatenbank.....	6
2.1.6	Arznei- und Giftpflanzendatenbank	6
2.2	Zielsetzung der Dissertation.....	6
3	INFORMATIONSTECHNOLOGIE	7
3.1	Systemumgebung.....	7
3.2	Software.....	7
3.3	Literaturdatenbanken	7
4	METHODEN DER DATENVERARBEITUNG	8
4.1	Auswahlkriterien der Wirkstoffe.....	8
4.2	Datenerhebung, Extraktion und Evaluation der Daten.....	8
4.3	Aufbau der Literaturdatenbank	9
4.4	Eingabe von Dosierungsempfehlungen	14
4.5	Multiparametrische Suchfunktionen.....	15
5	EINTEILUNG DER VITAMINE.....	16
5.1	Fettlösliche Vitamine.....	16
5.2	Wasserlösliche Vitamine.....	16
6	WIRKSTOFFGRUNDLAGEN	17
6.1	Vitamin A	17
6.2	Vitamin D	18
6.3	Vitamin E	20
6.4	Vitamin K.....	22
6.5	Biotin.....	23
6.6	Vitamin B₆.....	25
6.7	Vitamin B₁₂.....	26
6.8	Pantothensäure.....	27
6.9	Folsäure.....	29
6.10	Riboflavin	30

6.11	Thiamin	31
6.12	Niacin	32
6.13	Vitamin C	35
7	RESULTATE.....	38
7.1	Anwendung der Wirkstoffdatenbank	38
7.1.1	Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens	39
7.1.2	Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste	40
7.1.3	Suche mittels Wirkstoffklasse.....	40
7.1.4	Multiparametrische Suche.....	41
7.2	Anwendungsbeispiele	43
7.2.1	Fallbeispiel Vitaminvergiftung.....	43
8	DISKUSSION	45
9	GLOSSAR	46
10	LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN).....	47
	DANKSAGUNG	
	LEBENS LAUF	

1 Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Dissertation ist Teil des CliniPharm/CliniTox-Projektes des Instituts für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich. Dieses wurde im Jahre 1988 lanciert, mit dem Ziel ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis anzubieten. Inhalt der vorliegenden Arbeit ist es, die Datenbank um die Substanzklasse der Vitamine zu erweitern.

Mit dieser Dissertation wird dem praktizierenden Tierarzt und der praktizierenden Tierärztin die Möglichkeit gegeben, jederzeit unter <http://www.clinipharm.ch> aktuelle fundierte Daten über die Wirkungsweisen und Anwendungsmöglichkeiten der Vitamine zu erhalten.

Schlüsselwörter: Vitamine, Hypovitaminose, Coenzym, Veterinärpharmakologie, Tiermedizin

Summary

The present thesis is part of the CliniPharm/CliniTox program that was launched in 1988 by the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich with the goal to create a computer based data system for the pharmacotherapy and toxicology in the veterinary clinic. With the integration of this work the database is extended by the vitamins.

The database is available at the internet under <http://www.clinipharm.ch>, so the veterinarian can get the information at any time.

Keywords: Vitamins, vitamin deficiency, coenzyme, veterinary pharmacology, veterinary medicine

2 Einleitung

2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informationssystem für die Veterinärpharmakologie und klinische Toxikologie. Das Projekt CliniPharm wurde 1988 im Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie unter der Leitung von Prof. Dr. F. R. Althaus aufgebaut, mit dem Ziel ein computerunterstütztes Entscheidungshilfesystem für praktizierende Tierärzte und Tierärztinnen zu erstellen. Es handelt sich dabei um eine Sammlung von veterinärmedizinisch relevanten Daten aus Fachbüchern und Fachpublikationen, welche in Form einer Online-Datenbank den Tierärzten und Tierärztinnen rund um die Uhr zur Verfügung steht. Diese Online-Datenbank wird laufend erweitert und aktualisiert, damit den Tierärzten und Tierärztinnen stets die neusten Informationen vorgelegt werden können. Über das Internet unter <http://www.vetpharm.uzh.ch> beziehungsweise unter <http://www.clinipharm.ch> sind die Daten jederzeit abrufbar. Die Nutzung des Programms ist frei, man muss sich weder registrieren noch ist es kostenpflichtig. Im Jahr 1997 wurde zusätzlich zum Projekt CliniPharm das Projekt CliniTox ins Leben gerufen. Dieses stellt die Daten aus der klinischen Toxikologie unter <http://www.clinitox.ch> zur Verfügung.

Die CliniPharm/CliniTox-Datenbank setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- Tierarzneimittelkompendium (plus Veterinärprodukte und Futtermittel)
- Wirkstoffdatenbank
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes
- Arznei- und Giftpflanzendatenbank
- Phytoarzneidatenbank

Die folgenden Unterkapitel des Kapitels 2, der Informationstechnologie (Kapitel 3), sowie Teile der Methoden (Kapitel 4) lehnen sich im Grundsatz an die vorangehenden Arbeiten von Zinsli 2001; Keller 2002; Jud 2005 usw. an. Wo für die Erweiterung der Datenbank um die Substanzklasse der Vitamine relevant, wurden entsprechende Anpassungen vorgenommen und beschrieben.

2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Im Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz sind die gesamten Fachinformationen aller in der Schweiz registrierten Tierarzneimittel und Immunbiologika wie auch Daten zu weiteren Veterinärprodukten wie Futtermittel, Futterzusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel und Diagnostika, die in der Tierarztpraxis zum Einsatz kommen, enthalten. Das TAK kann im Internet unter <http://www.tierarzneimittel.ch> konsultiert werden. Bei der Vetpoint AG, ist das TAK

ebenfalls als elektronische Buchform (eTAK) erhältlich. Die Erstellung des TAK's unterliegt dem Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich in Kooperation mit der Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI).

2.1.2 Die Wirkstoffdatenbank

Die Wirkstoffdatenbank dient als Informationsquelle für die praktizierenden Tierärzte und Tierärztinnen im deutschsprachigen Raum. Die in der Datenbank enthaltenen Daten stammen vorwiegend aus Fachbüchern und Publikationen sowie auch aus wissenschaftlichen Datenbanken. Die jeweilige Substanz ist in folgende Rubriken gegliedert:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität/Überdosierung
- Interaktionen
- Grenzwerte

Durch spezielle Suchfunktionen und Verknüpfungen innerhalb der Datenbank kann der Anwender die gewünschten Daten schnell und gezielt abrufen.

2.1.3 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

Die Entwicklung des Programms „Simulation des Wirkspiegelverlaufes“ war Teil einer Dissertation im Jahr 2004. Mit dem Programm können Wirkspiegelverläufe simuliert werden.

2.1.4 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank)

Hier werden den Benutzern Informationen aus der klinischen Toxikologie zur Verfügung gestellt. Es sind sowohl Daten über Giftsubstanzen wie auch Informationen über Giftpflanzen abrufbar. Die Daten über toxische Substanzen umfassen ausführliche Informationen über die allgemeine Toxikologie, Symptome, Therapie und Diagnosesicherung eines Vergiftungsfalles bei Tieren. Zusätzlich existiert eine Giftpflanzenbank. Diese beinhaltet Informationen von über 300 Giftpflanzen. Mit Hilfe dieser Giftpflanzenbank können anhand der botanischen Merkmale und anhand von Vergiftungssymptomen die Pflanzen identifiziert werden.

2.1.5 Phytoarzneidatenbank

Die Arzneidrogen-Einträge bestehen aus Pharmakognosie, Pharmakologie, deren therapeutischen Einsatz, unerwünschte Reaktionen und regulatorische Vorschriften.

2.1.6 Arznei- und Giftpflanzendatenbank

Diese Datenbank beinhaltet Pflanzennamen in Lateinisch, Deutsch, Französisch, Italienisch, Rätoromanisch und Schweizerdialekt. Die Einträge liefern Bilder und detaillierte Angaben über die Botanik sowie Links zu Informationen der Arzneidrogen und der jeweiligen Toxine. Die Arzneidrogen-Einträge bestehen aus Pharmakognosie, Pharmakologie, deren therapeutischen Einsatz, unerwünschte Reaktionen und regulatorische Vorschriften.

2.2 Zielsetzung der Dissertation

Die vorliegende Dissertation ergänzt die Datenbank um die Substanzklasse der Vitamine und gibt somit einen Überblick über den therapeutischen Einsatz der Vitamine. Das Ziel ist, dem praktizierenden Tierarzt und der praktizierenden Tierärztin gesicherte, möglichst aktuelle und praxisrelevante Daten zur Pharmakotherapie und zur klinischen Toxikologie dieser Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Dabei ist eine strukturierte Darstellung der Daten essenziell, damit die gewünschten Informationen spezifisch und einfach abgerufen werden können. Die aus Fachbüchern und Fach-Publikationen gesammelten Daten sind mit der entsprechenden Literaturreferenz verknüpft, so dass der Benutzer jederzeit die Angaben in der Originalliteratur konsultieren kann.

Die folgenden Vitamine wurden berücksichtigt:

- Vitamin A (Retinol)
- Vitamin D: Ergocalciferol & Cholecalciferol
- Vitamin E (α – Tocopherol)
- Vitamin K: Phyllochinon, Menadion & Menachinon 4
- Vitamin B₁ (Thiamin)
- Vitamin B₂ (Riboflavin)
- Vitamin B₃ (Niacin): Nicotinsäureamid & Nicotinsäure
- Folsäure (Vitamin B₉)
- Vitamin B₅: Pantothersäure & Dexpanthenol
- Vitamin B₆ (Pyridoxin)
- Biotin (Vitamin H)
- Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin)
- Vitamin C (Ascorbinsäure)

Die Vitamine D, E, K, Niacin und die Pantothersäure werden mittels einer Übersicht beschrieben. Diese Übersicht ist mit den jeweilig dazugehörigen Wirkstoffen verlinkt.

3 Informationstechnologie

3.1 Systemumgebung

Workstation

Miditower Intel:	Intel Core Duo, 2.4 GHz, 2 GB RAM
Betriebssystem:	Microsoft Windows 7 Professional
Netzwerkprotokolle:	TCP/IP

Projektserver CliniPharm

IBM eServer, xSeries 220:	Intel Xeon, 800 MHz, 24 GB RAM
Betriebssystem:	Novell Open Enterprise Server 2 (VM Ware 5.5)
Netzwerkprotokolle:	TCP/IP

Drucker

Brother HL-5450DN
Xerox ColorQube 8700

3.2 Software

Microsoft Office 2003 SP3, Deutsch
PARADOX 4.5 für DOS
Mozilla Firefox 33.0
Microsoft Internet Explorer 11

3.3 Literaturdatenbanken

PubMed

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

4 Methoden der Datenverarbeitung

4.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe

Die Auswahl der in dieser Dissertation bearbeiteten veterinärmedizinisch wichtigen Wirkstoffe wurde anhand der in der Literatur beschriebenen Kriterien, welche ein Vitamin erfüllen muss, damit es als Vitamin gilt, getroffen. Dabei gelten folgende Charakteristiken (Gross 2000):

1. Es muss sich um eine organische Substanz handeln, welche sich von Fetten, Proteinen und Kohlenhydraten unterscheidet.
2. Der Wirkstoff muss eine Komponente der Nahrung sein.
3. Es muss sich um einen, in bereits kleinen Mengen, essentiellen Stoff handeln.
4. Das Fehlen des Stoffes muss Mangelercheinungen verursachen.
5. Der Wirkstoff darf vom Körper selber nicht in genügenden Mengen synthetisiert werden.

Es ist zu erwähnen, dass nicht alle oben erwähnten Charakteristiken für alle Tierarten gleichermassen zutreffen, da die verschiedenen Spezies unterschiedliche Kapazitäten der Vitamin-Synthese besitzen.

4.2 Datenerhebung, Extraktion und Evaluation der Daten

Es wurde geeignete Literatur zum gegebenen Thema sowohl digital, vorwiegend über Fachpublikations-Datenbanken, wie auch in gedruckter Form via Bibliothek der Universität Zürich, konsultiert. Es wurden sowohl englische wie auch deutschsprachige Literaturquellen verwendet und gegebenenfalls übersetzt. Angaben zu den chemischen Eigenschaften des jeweiligen Wirkstoffes wurden dem Merck Index (Nachschlagewerk für Stoffeigenschaften der wichtigsten Chemikalien, Drogen und biochemischen Stoffe) und der Internetdatenbank PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) entnommen.

Die veterinärmedizinisch relevanten Informationen aus der gesammelten Literatur wurden auf ihre Richtigkeit vergleichend kritisch geprüft. Es wurden nur jene Informationen und Erkenntnisse verwendet, welche wiederholt reproduziert wurden und welche die Formulierung einer logischen Schlussfolgerung zulassen. Es wurden sowohl veterinärmedizinische wie auch humanmedizinische Publikationen erfasst.

Die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden übersichtlich strukturiert und den folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Nebenwirkungen
- Toxizität
- Interaktionen

4.3 Aufbau der Literaturdatenbank

Um die Rückverfolgbarkeit der angegebenen Daten zu gewährleisten, wurde zu jeder Information die dazugehörige Literaturreferenz angegeben. Sämtliche Referenzen besitzen eine eigene Identifikationsnummer, welche fortlaufend auf den entsprechenden Eintrag in der Datenbank verweist.

Dateneingabe und Formatierung

Zu Beginn der vorliegenden Dissertation wurde der zukünftige Datenbankeintrag als Word-Dokument erfasst, um eine möglichst einfache Textverarbeitung zu gewährleisten. Danach wurden die erstellten und bearbeiteten Texte in die Datenbank übertragen. Durch spezielle Formatierungstags können verschiedenen Formatierungen wie Titel, Abstände, Fettschrift, Hyperlinks etc. erstellt werden. Abschliessend wurden die Daten als HTML- oder Word-Dokument generiert.

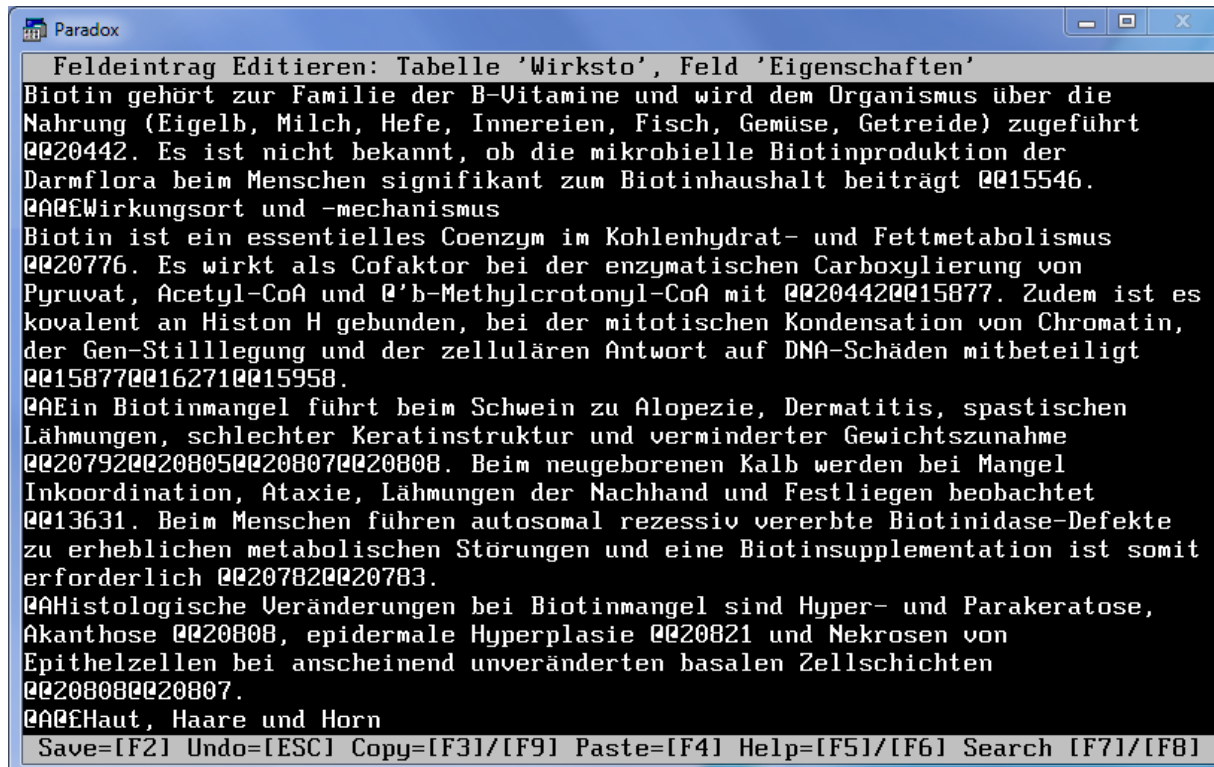


Abbildung 1 Beispiel eines im Datenbankprogramm „Paradox“ erfassten Textes.

Bedeutung der Formatierungs-Tags:

- | | |
|----------|---|
| @£ | erzeugt einen Titel |
| @U | erzeugt einen Untertitel |
| @A | erzeugt 4 Punkt Abstand vor dem entsprechenden Absatz |
| @T | Tiefstellen des Textes |
| @N | Normalschrift des Textes |
| @ @20782 | Literaturreferenz |

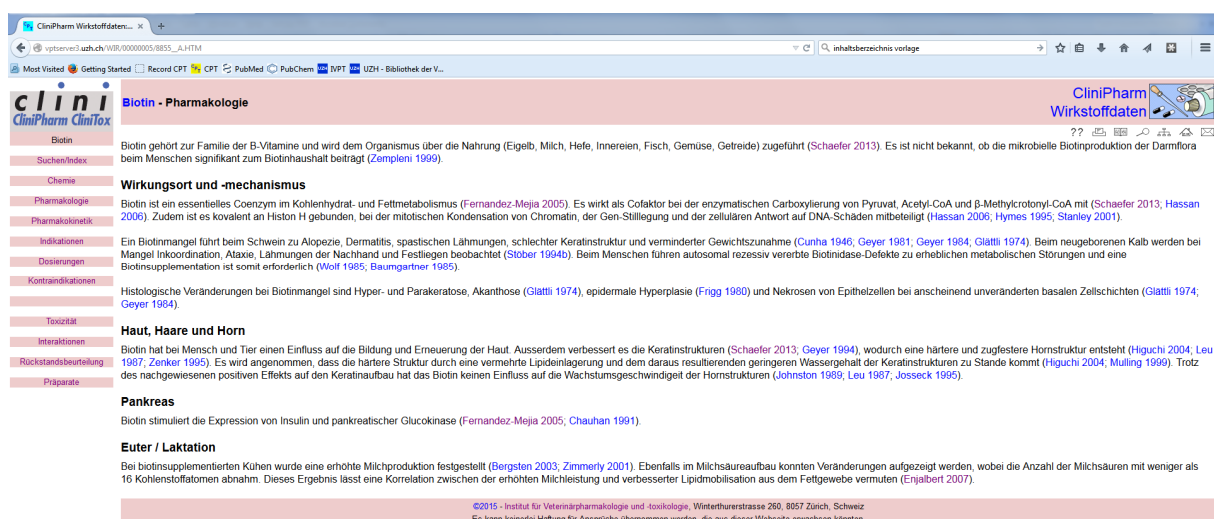


Abbildung 2 Der Text aus Abb. 1 als HTML-Dokument, wie er mit einem Browser dargestellt wird.

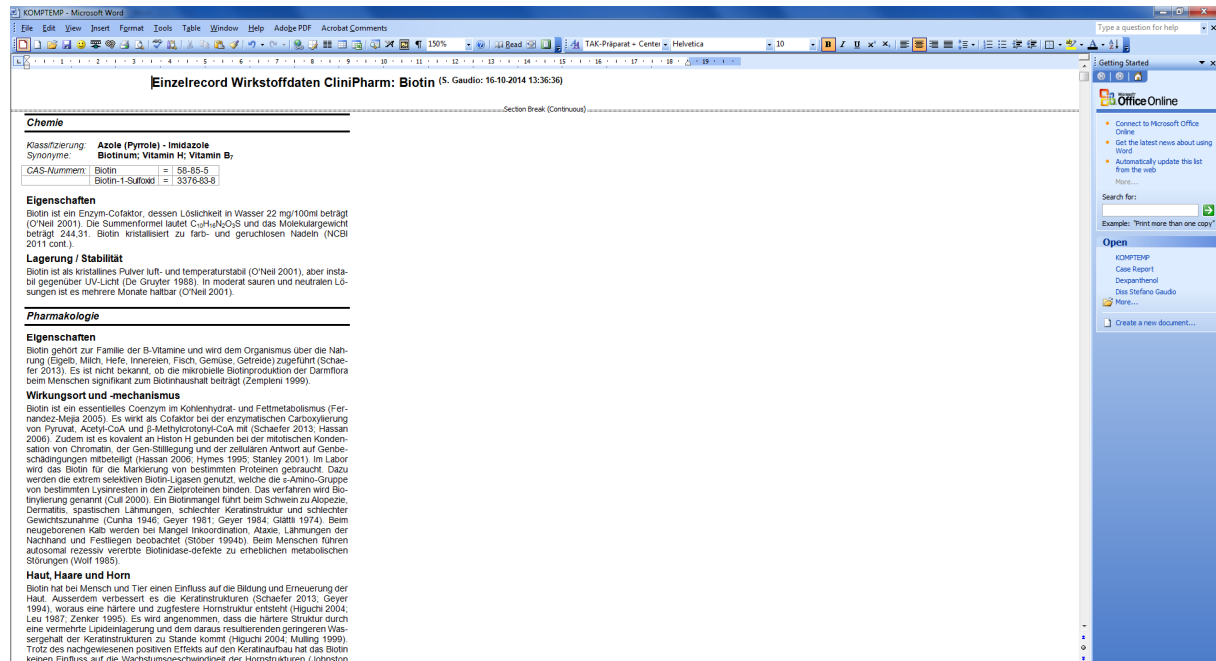


Abbildung 3 Der gleiche Text als Word-Dokument.

Darstellung einer Literaturreferenz

Die Literaturreferenzen werden sowohl im HTML- als auch im Word-Dokument mit dem Autor und dem Erscheinungsjahr aufgeführt.

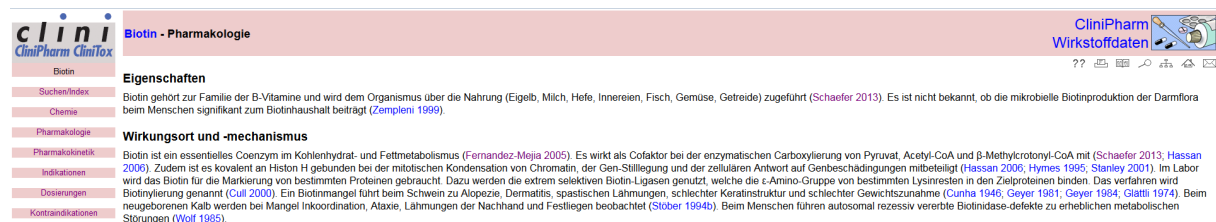


Abbildung 4 Literaturreferenzen in einem HTML-Dokument.

Nach dem Anwählen des Links (z.B. „Fernandez-Mejia 2005“) gelangt man zu der entsprechenden Referenz in der Literaturliteraturdatenbank:

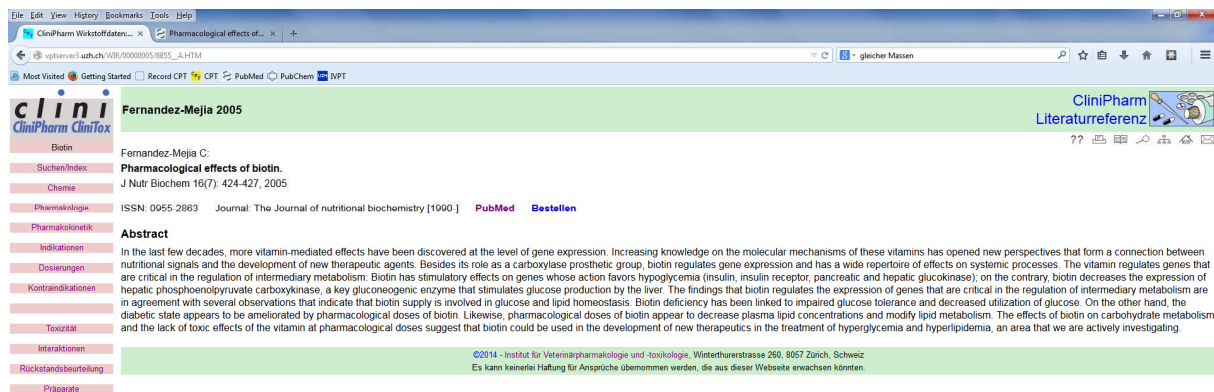


Abbildung 5 Detaillierte Angaben zur Literaturreferenz.

Links in den Textfeldern

Um Verlinkungen innerhalb der Datenbank zu erstellen, muss eine spezielle Befehlssequenz eingegeben werden:

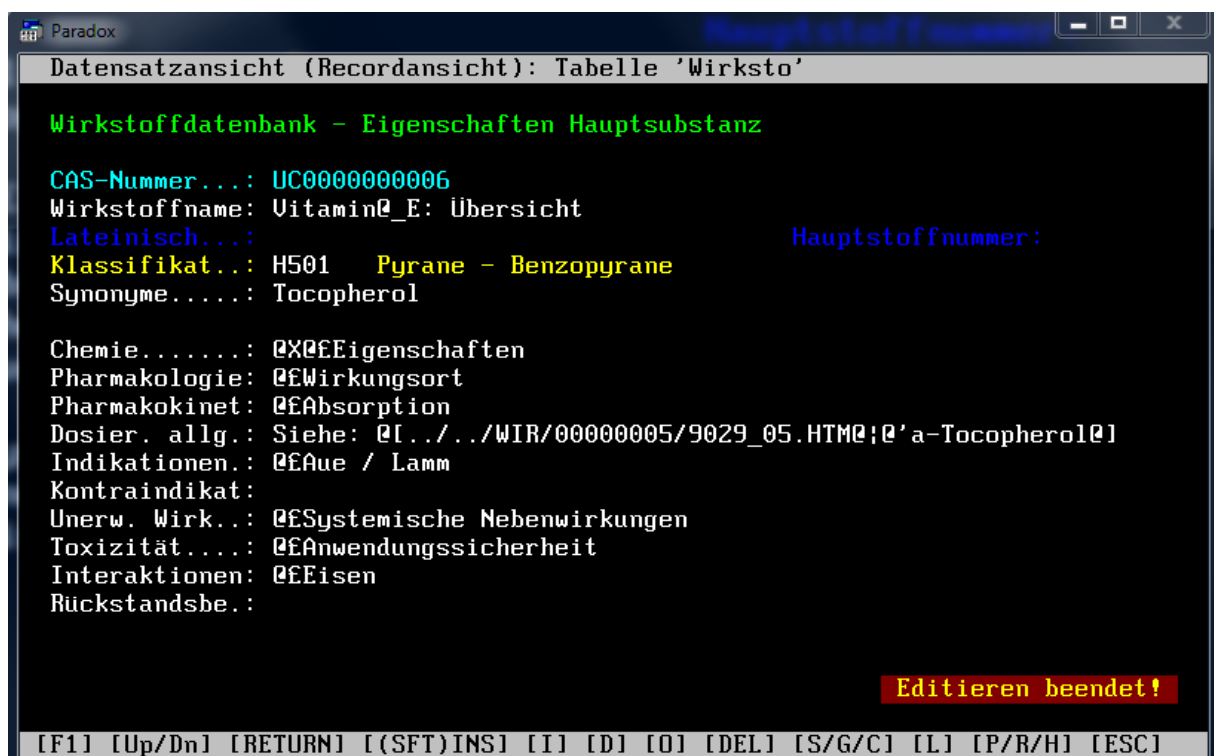


Abbildung 6 In der Datenbank wird für den Link zur Dosierung von alpha-Tocopherol die Befehlssequenz `@[./../WIR/00000005/9029_05.HTM@|@à-Tocopherol@]` eingegeben.

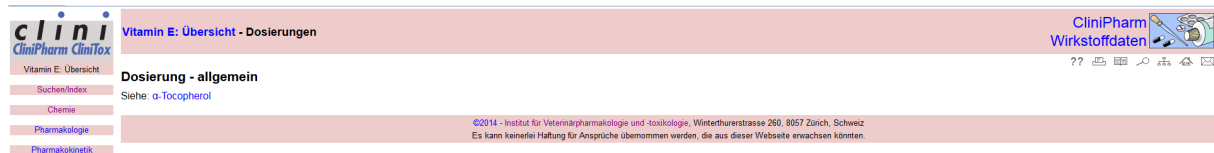


Abbildung 7 Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheint " α -Tocopherol" als anwählbarer Link, der dann direkt zur Seite der Dosierungen des α -Tocopherols führt.

Dosierungen

Allgemein

Die Dosierungen des Vitamin E werden unter [α-Tocopherol](#) angegeben.

Unerwünschte Wirkungen

Systemische Nebenwirkungen

Bei dreifarbigem Collies konnten Änderungen der Fellfarbe beobachtet werden (Allen 2005).

Toxizität

Anwendungssicherheit

Vitamin E hat eine grosse Anwendungssicherheit. Für die meisten Tiere werden Dosierungen bis zum 100-fachen des diätetischen Bedarfes als sicher angesehen. Exzessive Dosierungen von Vitamin E bei Ratten, Hühnern, Hunden und Menschen lösen Koagulationsdefekte aus oder verschlimmern die Symptome einer Vitamin K-Hypovitaminose. Hohe Vitamin E-Spiegel hemmen das Wachstum von Ratten und Hühnern. Ausserdem exazerbieren sie mit Kalzium- oder Vitamin D-Hypovitaminose-assoziierte Knochenmalformationen (Fettman 2001c; Kroker 2010d).

Bei Menschen können exzessive Dosierungen zu Muskelschwäche, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Krämpfen, erhöhte Serumcholesterol- und Triglyceridwerte und erniedrigte Serum-Thyroxinspiegeln führen (Allen 2005; Fettman 2001c; Kroker 2010d).

Abbildung 8 Nach dem Export des Textes in ein Word-Dokument erscheint das Wort " α -Tocopherol" ebenfalls als Link.

4.4 Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Dosierungsangaben müssen nach den folgenden Kriterien eingegeben werden:

- Wirkstoffderivat
- Spezies
- Alter
- Applikationsart
- Geschlecht

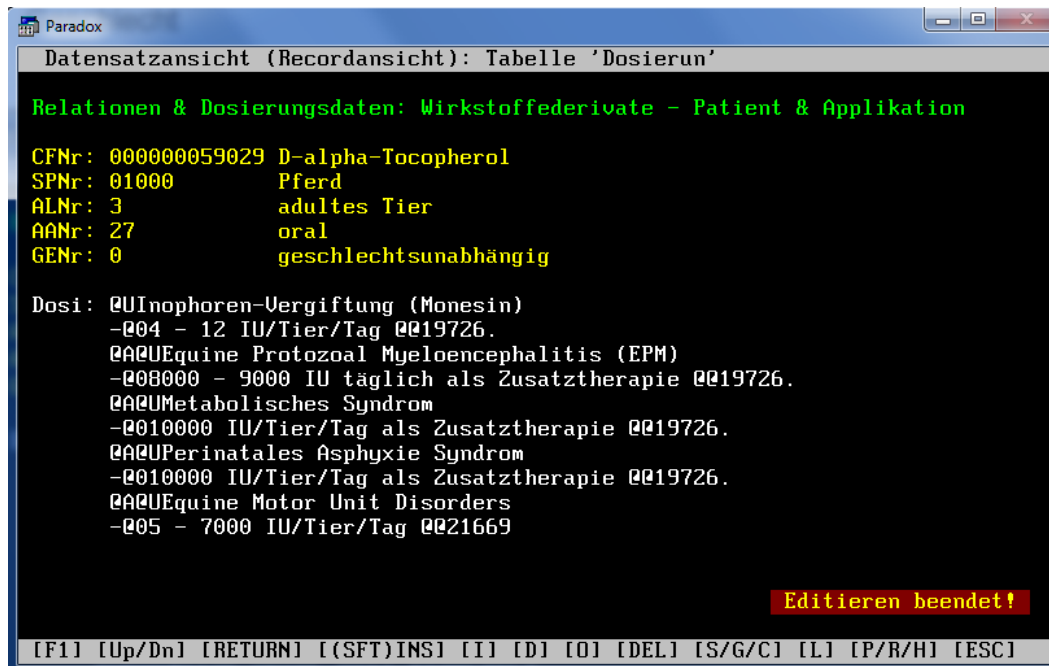


Abbildung 9 Spezielle Dosierungsangaben erfasst in der Datenbank.



Abbildung 10 Spezielle Dosierungsangaben als HTML-Dokument.

4.5 Multiparametrische Suchfunktionen

Aufgrund der oben beschriebenen Eingabe wird eine multiparametrische Suchfunktion ermöglicht. Zur Auswahl stehen folgende Optionen:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

The screenshot shows the CliniPharm Wirkstoffdaten website. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the URL 'www.clinipharm.ch', and the site title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. A navigation menu on the left lists various database sections. The main content area is divided into 'Fertige Listen' (Ready-made Lists) and 'Suchfunktionen' (Search Functions). The 'Suchfunktionen' section includes a 'Wirkstoff suchen' (Search drug) field with a 'Suchen' button, and a 'Multiparametrische Suche' (Multiparametric Search) section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Therapeutische Einteilung' dropdown is set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen' and the 'Spezies' dropdown is set to 'Säuger: Haustiere'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons at the bottom of the search options. A footer contains copyright information for 2004 and a disclaimer.

Übersicht Datenbanken	Fertige Listen	Suchfunktionen
Suchen/Index	Wirkstoffliste alphabetisch	Wirkstoff suchen
Tierarzneimittel	Wirkstoffe mit allen Daten	<input type="text"/> <input type="button" value="Suchen"/>
Veterinärprodukte	Pharmakokinetiksimulation	Multiparametrische Suche
Wirkstoffdaten	Liste der Wirkstoffklassen	<input type="checkbox"/> Therapeutische Einteilung
Pharmacovigilance	Tierarzneimittelverordnung	<input type="checkbox"/> Spezies
Toleranz-/Grenzwerte	Toleranz- und Grenzwerte	<input type="checkbox"/> Alter
Tierarzneimittelverordnung	Verbotene Wirkstoffe	<input type="checkbox"/> Geschlecht
Toxikologie	Neu registrierte Wirkstoffe	<input type="checkbox"/> Applikationsart
Giftpflanzen	Wichtige Hinweise	<input type="checkbox"/> Wirkstoffklasse <input type="button" value="Suchen"/> <input type="button" value="Löschen"/>
CliniPharm/CliniTox	Wirkstoffname in <i>Kursivschrift</i> : nur registrierte Präparate abrufbar!	Suchfunktionen mittels JAVA-Script (Client)
Links extern	Wirkstoffe sind noch nicht vollständig erfasst; Suchresultate z.T. inkomplett!	
Homepage/Email		

©2004 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 11 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank mit der multiparametrischen Suchfunktion

5 Einteilung der Vitamine

Vitamine sind Substanzen die für die Erhaltung der Lebensfunktionen des Körpers benötigt werden. Sie haben sowohl regulatorische wie auch katalytische Funktionen und wirken als Cofaktoren, Transkriptionsfaktoren, Antioxidantien und Bestandteile von Signaltransduktionsketten (Hauser 2012). Die Vitamine können anhand ihrer chemischen Eigenschaften in zwei Gruppen eingeteilt werden; in wasserlösliche und fettlösliche Vitamine.

Zu den natürlichen wasserlöslichen Vitaminen zählen:

- Vitamin B₁ (Thiamin)
- Vitamin B₂ (Riboflavin)
- Vitamin B₃ (Niacin): Nicotinsäureamid & Nicotinsäure
- Folsäure (Vitamin B₉)
- Vitamin B₅ (Pantothensäure)
- Vitamin B₆ (Pyridoxin)
- Biotin (Vitamin H)
- Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin)
- Vitamin C (Ascorbinsäure)

Zu den natürlichen fettlöslichen Vitaminen zählen:

- Vitamin A (Retinol)
- Vitamin D (Ergocalciferol & Cholecalciferol)
- Vitamin E (α – Tocopherol)
- Vitamin K (Phyllochinon & Menachinon 4)

5.1 Fettlösliche Vitamine

Die Gruppe der fettlöslichen Vitamine beinhaltet die Vitamine A (Retinol), D (Ergocalciferol & Cholecalciferol), E (α – Tocopherol) und K (Phyllochinon & Menachinon 4). Bei den Vitaminen D, E und K handelt es sich um generische Namen welche mehrere unterschiedliche Wirkstoffe mit einer ähnlichen Struktur zusammenfassen. Für die generischen Namen wurde daher eine Übersicht des Vitamins erstellt und mit den dazugehörigen Wirkstoffen verlinkt.

5.2 Wasserlösliche Vitamine

Die Gruppe der wasserlöslichen Vitamine beinhaltet die Vitamine: Vitamin B₁ (Thiamin), Vitamin B₂ (Riboflavin), Vitamin B₃ (Niacin), Fohlsäure (Vitamin B₉), Vitamin B₅ (Pantothensäure), Vitamin B₆ (Pyridoxin), Biotin (Vitamin H), Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) und das Vitamin C (Ascorbinsäure). Bei dem Niacin handelt es sich um einen generischen Namen welcher zwei unterschiedliche Wirkstoffe mit einer ähnlichen Struktur (Nicotinsäureamid & Nicotinsäure) zusammenfasst. Somit wurde

für das Niacin eine Übersicht erstellt, welche mit Nicotinsäureamid und der Nicotinsäure verlinkt ist.

6 Wirkstoffgrundlagen

In diesem Kapitel werden die wichtigsten Daten aus den Wirkstoffmonographien zusammengefasst.

6.1 Vitamin A

Eigenschaften

Das fettlösliche Vitamin A besteht aus verschiedenen Isomeren, einschliesslich der all-trans-Form (Retinol), welche die grösste biologische Aktivität besitzt. Zudem gibt es verschiedene cis-Formen, welche eine geringere biologische Aktivität aufweisen (Fettman 2001c).

Wirkungsort und –mechanismus

Augen

Um den Sehvorgang zu ermöglichen, ist die Aldehydform des Vitamin A, das 11-cis-Retinal, von Bedeutung. Dieses bildet mit dem Opsin das Rhodopsin, welches mit dem Licht reagiert und somit die visuelle Signaltransduktion aktiviert. Licht führt zu einer Isomerisierung des 11-cis-Retinal zu all-trans-Retinal. Dieses kann keinen stabilen Komplex mit dem Opsin aufrechterhalten und wird durch Hydrolyse vom Opsin abgespalten. Die Energie, welche aus diesem Prozess entsteht, wird zu einem neuronalen Impuls konvertiert, welcher entlang des Sehnervs zum Gehirn gelangt und somit den Sehprozess mediiert. Weil während dieses Prozesses ständig Retinal verloren geht, muss dieses durch Vitamin A aus dem Blut ersetzt werden (Fettman 2001c).

Indikationen

Prophylaxe und Therapie einer Vitamin A-Hypovitaminose (zum Beispiel aufgrund von Stress, Erkrankung, Laktation usw.) (Kroker 2010d; Fettman 2001c; Stöber 1994d).

Überdosierungen / Toxizität

Nichtwiederkäuer tolerieren Dosierungen, welche beim 4 bis 10-fachen des diätetischen Bedarfes liegen. Für Wiederkäuer liegt die Grenze bei Dosierungen, die das 30-fache des diätetischen Bedarfes überschreiten (Fettman 2001c). Eine Vitamin A-Intoxikation hängt in der Regel mit dem Verzehr von fehlerhaft gemischten Futtermischungen oder Futter mit einem sehr hohen Vitamin A Gehalt (Leber) zusammen (Clark 1971). Eine erhöhte Vitamin A-Exposition während der Trächtigkeit hat eine teratogene Wirkung, da diese eine erniedrigte Expression von Retinolsäure-

synthetisierenden-Enzymen und somit erniedrigte Retinolsäurekonzentrationen, welche wichtig für die Embryogenese sind, zur Folge hat (Lee 2012).

6.2 Vitamin D

Eigenschaften

Vitamin D wurde in der Vergangenheit als permissiver Faktor im Kalzium-metabolismus angesehen, weil man davon ausging, dass es eine effiziente dietätische Kalziumabsorption und die Expression von Parathormon (PTH) ermögliche. Heute weiss man, dass es sich eher um ein Hormon als um ein Vitamin handelt, da es von Säugetieren synthetisiert und unter optimalen Bedingungen keine Zufuhr aus der Nahrung benötigt wird (Friedman 2006). Hingegen handelt es sich bei echten Vitaminen um Verbindungen, die vom Organismus benötigt werden, aber nicht oder nicht in ausreichendem Umfang selbst synthetisiert werden können und daher regelmässig mit der Nahrung zugeführt werden müssen (Hildebrandt 1998). Rezeptoren für das aktivierte Vitamin D werden von verschiedenen Zellen, welche nicht an der Kalziumhomeostase beteiligt sind, exprimiert. Dazu zählen hämatopoetische Zellen, Lymphozyten, epidermale Zellen, Haarfollikel, Fettgewebe, pankreatische Inselzellen, Muskeln und Neurone (Friedman 2006). In dieser Rubrik werden die allgemeinen Eigenschaften des Vitamin D beschrieben, da sowohl das Vitamin D₂ wie auch das Vitamin D₃ zu Calcitriol 1,25(OH)₂D, somit zum aktiven Hormon, metabolisiert werden (Stryer 1990; Fettman 2001c). Ergocalciferol (Vitamin D₂) kann endogen aus Ergosterol, einem pflanzlichen Sterol, synthetisiert werden. Das Ergosterol aus pflanzlichen Organismen wird über die Nahrung aufgenommen. Cholecalciferol (Vitamin D₃) wird hingegen aus 7-Dehydrocholesterol, einem tierischen Steroid, produziert. Vitamin D₃ unterscheidet sich ausserdem von Vitamin D₂ in der biologischen Aktivität, die je nach Spezies 2 – 30-mal höher ist. Die Vitamin D-Aktivität wird in International Units (IU) oder in Mikrogramm (µg) Cholecalciferol angegeben; eine IU hat die biologische Aktivität von 0,025 µg Cholecalciferol (Fettman 2001c).

Wirkungsort und -mechanismus

Das Steroid Vitamin D stimuliert die Transkription verschiedener Gene in Darm, den Knochen, der Niere und Nebenniere. Nach dem Eintritt in die Zielzelle bindet es an den Vitamin D-Rezeptor (VDR) (Honscha 2002), einem Mitglied der Familie der nukleären Rezeptoren, auch ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren genannt (Evans 1988). Diese Bindung fördert die Bildung von Heterodimeren, bestehend aus VDR und dem Cofactor RXR (Retinoid-X-Receptor) (Kimmel-Jehan 1997). Die Bildung dieser Heterodimere führt zu einer Konformationsänderung der DNA an der Promotorregion und initiiert die Genexpression (Jones 1998b). Vitamin D hat zudem eine klassische endokrine Funktion, da es die Parathormon-Sekretion reguliert und seine eigene Produktion hemmt. Zudem hat es auch eine autokrine und parakrine

Wirkung, in dem es die Zellproliferation und Differenzierung beeinflusst (Taskapan 2013).

Indikationen

Chronische Niereninsuffizienz

- Bei Hunden und Katzen wird ein positiver Effekt von niedrig dosiertem oral verabreichtem Calcitriol bei chronischer Niereninsuffizienz beschrieben, da diese zu einem sekundären Hyperparathyroidismus führen kann. Die verminderte Phosphatausscheidung über die Nieren führt zu erniedrigten Kalziumwerten. Die Hypokalzämie ihrerseits leitet die PTH-Freisetzung ein. In frühen Stadien verringert das Calcitriol die PTH-Synthese in der Nebenschilddrüse und beugt eine Hyperplasie und somit einen schwer kontrollierbaren Hyperparathyroidismus vor. Um den PTH-Spiegel niedrig zu halten, ist eine gleichzeitige phosphorarme Ernährung von grosser Bedeutung. Eine Calcitriolbehandlung kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die Serum-Phosphatwerte erhöht waren und nach Minimierung der diätetischen Phosphat-Aufnahme 6,0 mg/dl nicht überschreiten (Nagode 1996).

Hypovitaminose

- Ein Calcitriolmangel verursacht erhöhte PTH-Werte, ein zu hoher Anstieg der PTH-Werte ist für viele Gewebetypen schädlich. Durch die Supplementierung von Calcitriol wird der Calcitriolspiegel aufrechterhalten und ein PTH-Anstieg vermieden (Nagode 1996).

Kontraindikationen

Hypothyreose / Hyperkalzämie

- Eine Rachitisprophylaxe sollte beim Vorliegen einer Hypothyreose oder einer idiopathischen Hyperkalzämie nicht durchgeführt werden (Schaefer 2013).

Orthopädische Eingriffe

- Eine hochdosierte Vitamin D-Therapie sollte bei Immobilisation nach orthopädischen Korrekturoperationen nicht erfolgen (Schaefer 2013).

Störungen des Kalziumstoffwechsels

- Bei Störungen des Kalziumstoffwechsels, bei Niereninsuffizienz, Coronar-erkrankungen, Arteriosklerose und Nierensteinen muss man besonders achtsam sein (Schaefer 2013).

Herzglycosid-Therapie

- Aufgrund einer möglichen Hyperkalzämie sollte bei Patienten, die unter einer Herzglycosidtherapie sind, Vorsicht geboten werden, da Arrhythmien auftreten können (Schaefer 2013).

Überdosierung / Toxizität

Die Symptome einer Überdosierung werden durch eine Hyperkalzämie und die daraus resultierende Elektrolytimbalance hervorgerufen. Davon betroffen sind das ZNS, die Muskulatur, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren und das kardiovaskuläre System (Rumbeiha 2006). Sie äussert sich in Form von Anorexie, Erschöpfung, Schwäche, Kopfschmerzen, Juckreiz, Erbrechen, Durchfall und Verkalkungen im Gewebe (Gubta 2007).

6.3 Vitamin E

Eigenschaften

Vitamin E ist ein generischer Name für 8 fettlösliche Vitamine. Die Vitamin E-Familie besteht aus 2 Untergruppen, den Tocopherolen und den Tocotrienolen. Bei den Tocopherolen handelt es sich um Strukturen mit einer gesättigten Seitenkette, während die Tocotrienole eine dreifach ungesättigte Seitenkette besitzen. In jeder Untergruppe sind je 4 Isoformen vorhanden. Diese werden abhängig davon, an welchem Kohlenstoffatom der Seitenkette eine Methylgruppe angehängt ist, α , β , γ und δ genannt. α -Tocopherol ist das potenteste Antioxidans und besitzt die grösste Vitamin E-Aktivität (Schneider 2005; Fettman 2001c). Die anderen Formen werden absorbiert und zur Leber transportiert, können aber wegen ihrer geringen Vitamin E-Aktivität im Vergleich zu α -Tocopherol nicht als potente Antioxidantien verwendet werden (McEvoy 2007).

Wirkungsort und -mechanismus

Vitamin E wird in der Medizin hauptsächlich als Antioxidans verwendet, indem es freie Radikale neutralisiert. Durch Umwandlung in ein sehr reaktionsträges Tocoperoxyl-Radikal kann es die Kettenreaktion der Radikalbildung unterbrechen, wobei es selbst durch Vitamin C oder durch die Ubichinon-Oxidoreduktase wieder reduziert und somit wieder zum aktiven Radikalfänger wird (Honscha 2002, Fettman 2001c).

Bei Lipidperoxidationen entstehen Peroxide, reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Alkoxy- und Hydroxidradikale. Diese führen zu schädigenden Kettenreaktionen. Eine Schädigung, welche durch die ROS verursacht wird, wird oxidativer Stress genannt. ROS, die während der Lipidperoxidation entstehen, sind chemisch den Radikalen, welche durch Strahlung entstehen, sehr ähnlich. Neben der Lipidperoxidation werden

die ROS auch in den Mitochondrien als Nebenprodukt des oxidativen Metabolismus gebildet (Seven 1996).

Eine wichtige Funktion des Vitamin E ist es, die Kettenreaktion der Lipidperoxidation zu stoppen. Dies ermöglicht eine Reduktion der Membranlipidperoxidation, wodurch die Membranarchitektur geschont wird. Diese Eigenschaft des Vitamin E hält die Membranstabilität der Erythrozyten und kapillaren Blutgefässe aufrecht und verhindert dadurch die Aggregation der Blutplättchen. Ebenfalls wirkt der antioxidative Schutz des Vitamin E auf die Aminosäuren wie Methionin, Histidin, Cystein und Lysin, welche sehr empfindlich gegenüber den Radikalen sind (Riis 1981, Seven 1996).

Von besonderer Bedeutung ist die antioxidative Wirkung auf das Low Density Protein (LDL), da oxidiertes LDL nicht mehr normal verstoffwechselt, sondern von den Makrophagen der Gefässwände aufgenommen werden kann und damit die Arteriosklerose der Gefässe in Gang setzt (Honscha 2002).

Indikationen

Aue / Lamm

- Behandlung und Prophylaxe der Hypovitaminose E und Weissmuskel-erkrankung (Plumb 2011).

Muttersau / Saugferkel / Ferkel

- Behandlung und Prophylaxe der Hypovitaminose E, hepatische Nekrose, Maulbeerherzkrankheit und Weissmuskelkrankheit (Plumb 2011).

Hund

- Als ergänzende Therapie bei discoidem Lupus erythematodes, caniner Demodikose, Acanthosis nigricans, hepatischer Fibrose und kupfer-assoziiierter Hepathopathie (Plumb 2011).

Pferd

- Behandlung und Prophylaxe der Hypovitaminose E / Selenmangel und der damit assoziierten Myositis (Plumb 2011).

Tragende Kuh / Kalb

- Behandlung und Prophylaxe der Hypovitaminose E und Weissmuskelkrankheit (Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Vitamin E hat eine grosse Anwendungssicherheit. Für die meisten Tiere werden Dosierungen bis zum 100-fachen des diätetischen Bedarfes als sicher angesehen.

Exzessive Dosierungen von Vitamin E bei Ratten, Hühnern, Hunden und Menschen lösen Koagulationsdefekte aus oder verschlimmern Symptome einer Vitamin K Hypovitaminose. Hohe Vitamin E-Spiegel hemmen das Wachstum von Ratten und Hühnern. Ausserdem verschlimmern sie mit Kalzium- oder Vitamin D-Hypovitaminose-assoziierte Knochenmalformationen (Fettman 2001c; Kroker 2010d).

Bei Menschen können exzessive Dosierungen zu Muskelschwäche, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Krämpfen, erhöhte Serumcholesterol- und Triglyceridwerte und erniedrigte Serum-Thyroxinspiegeln führen (Allen 2005; Fettmann 2001c, Kroker 2010d).

6.4 Vitamin K

Eigenschaften

Vitamin K ist ein generischer Name für mehrere strukturell ähnliche Wirkstoffe. Allen gemeinsam ist ihr funktioneller methylierter Naphtoquinonring und die aliphatische Seitenkette, welche aus mehreren Isoprenoiden besteht (Shearer 2008). Je nachdem, welcher Organismus das Vitamin synthetisiert, variieren die Seitenketten (Collins 1981; Shearer 2008). In der Veterinärmedizin werden Phyllochinon, Menadion und Menachinon verwendet.

Wirkungsort und -mechanismus

Das Vitamin K dient als Cofaktor für die γ -Glutamylcarboxylase, welches Vitamin K-abhängige Proteine, sogenannten Gla-Proteine, carboxyliert (Dowd 1995).

Vitamin K-abhängige Proteine

- Die in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren VII, IX, X, II (Prothrombin), Protein S, Protein C und Protein Z sind Vitamin K-abhängige Proteine (Furie 1988).
- Ebenfall als Vitamin K-abhängig gilt das ausserhalb der Leber synthetisierte Protein Osteocalcin, ein Protein welches Apatit und Kalzium bindet (European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) 2014).
- Das Vitamin K-abhängige Matrix-Gla-Protein, ist ein Knochen- und Knorpelmatrix-assoziiertes Protein. Es wird vermutet, dass es die Knochenbildung hemmt (Hauschka 1989; European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) 2014).
- Der Axl-Ligand Gas6 bindet an die Tyrosin-Protein-Kinase-Rezeptoren. Er hilft Endothelzellen während einer Azidose zu überleben, indem er die Apoptose verhindert. Ausserdem ist der Ligand wichtig für die optimale Cytokin-Signalisierung während der Entwicklung der humanen T-Killerzellen, der Leberregeneration, der Migration der GnRH-Neurone, der Plättchen-

Aktivierung und der Regulation der Gerinnungsantwort (European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) 2014; Funakoshi 2002).

- Auch die kalziumbindenden Membranproteine PRGP1, PRGP2, TmG3 und TmG4 sind Vitamin K-abhängige Proteine (European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) 2014; Kulman 2001).

Indikationen

Mangelzustände und Gerinnungsstörungen

- Mangelzustände und akute Vergiftungen mit Coumarin-Derivaten (Honscha 2002)
- Blutungen oder Blutungsgefahr infolge schwerer Hypoprothrombinämie, unter anderem bedingt durch eine Überdosierung von Antikoagulantien auf Cumarinbasis (Anonymous 2013 cont.).
- Durch andere K-Hypovitaminosen (zum Beispiel bei einem Verschlussikterus, Leber- und Darmerkrankungen, längerer Verabreichung von Antibiotika oder Salizylsäurederivaten) (Anonymous 2013 cont.).
- Behandlung von Dicumarol-Vergiftungen aufgrund einer Süßkleeaufnahme bei Wiederkäuern (Plumb 2011).
- Sulfaquinoxalin Vergiftung (Plumb 2011).
- Gerinnungsstörungen aufgrund mangelhafter oder defekter Bildung Vitamin K-abhängiger Koagulationsfaktoren (Plumb 2011).

Kontraindikationen

- Hypersensitivität gegenüber Vitamin K₁ (Plumb 2011)
- Menadion sollte beim Pferd nicht zur Prophylaxe von Hypovitaminosen und Epistaxis verwendet werden (Maxie 1992).

Überdosierung / Toxizität

Natürlich vorkommendes Vitamin K gilt als relativ sicher (Fettman 2001c). Eine Menadion-Überdosierung manifestiert sich durch eine hämolytische Anämie und Hämoglobinurie (Fettman 2001c).

6.5 Biotin

Eigenschaften

Biotin gehört zur Familie der B-Vitamine und wird dem Organismus über die Nahrung (Eigelb, Milch, Hefe, Innereien, Fisch, Gemüse, Getreide) zugeführt (Schaefer 2013). Es ist nicht bekannt, ob die mikrobielle Biotinproduktion der Darmflora beim Menschen signifikant zum Biotinhaushalt beiträgt (Zempleni 1999).

Wirkungsort und -mechanismus

Biotin ist ein essentielles Coenzym im Kohlenhydrat- und Fettmetabolismus (Fernandez-Mejia 2005). Es wirkt als Cofaktor bei der enzymatischen Carboxylierung

von Pyruvat, Acetyl-CoA und β -Methylcrotonyl-CoA (Schaefer 2013; Hassan 2006). Zudem ist es kovalent an Histon H gebunden, bei der mitotischen Kondensation von Chromatin, der Gen-Stilllegung und der zellulären Antwort auf DNA-Schäden mitbeteiligt (Hassan 2006; Hymes 1995; Stanley 2001).

Indikationen

Die prophylaktische Supplementierung mit Biotin wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Hund und Katze

- Therapie von Biotinmangelkrankungen: Glanzloses und sprödes Fell, Alopezie, schuppige Haut, Pruritus oder Dermatitis (Frigg 1989; Joshua 1959; Pastoor 1991; Carey 1977).

Pferd

- Schlechte Hufqualität (Leu 1987; Geyer 1994; Comben 1984; Josseck 1995; Zenker 1995).

Schwein

- Bei Mangelercheinungen wie schlechter Reproduktionsrate assoziiert mit exzessivem Haarverlust und Klauenläsionen, sollte der Biotingehalt der Fütterung evaluiert und eine Supplementierung in Betracht gezogen werden (Brooks 1977).

Rind

- Behandlung von Mangelercheinungen bei Neonaten (Stöber 1994b).
- Verbesserung der Hornqualität und Reduktion von Klauenläsionen (Distl 1994; Bergsten 2003; Fitzgerald 2000; Higuchi 2004; Campbell 2000; Hedges 2001; Köster 2007).
- Förderung der Laktation (Bergsten 2003; Zimmerly 2001; Majee 2003)
- Erhöhung des Biotingehaltes der Milch (Zimmerly 2001; Köster 2007).

Kontraindikationen

Eine gleichzeitige Ernährung mit rohem Eiweiss ist zu vermeiden (Schaefer 2013). Rohes Eiweiss enthält Avidin, ein Protein mit spezifischen biotinbindenden Eigenschaften. Dieses kann einen Biotinmangel erzeugen (Geyer 1984; Geyer 1981; Cunha 1946).

Überdosierung / Toxizität

Die Anwendungssicherheit ist relativ gross, da Biotin auch in hohen Dosierungen nicht toxisch ist (Fettman 2001b).

6.6 Vitamin B₆

Eigenschaften

Das wasserlösliche Vitamin B₆ schliesst drei 3-hydroxy-2-methyl-Pyrimidinderivate und deren phosphorylierte Derivate mit ein. Dabei handelt es sich um substituierte Pyridinkomponenten, und zwar Pyridoxol (auch Pyridoxin genannt, ein Alkohol), Pyridoxal (Aldehyd) und Pyridoxamin (Amin) und deren Phosphate; Pyridoxin-5-phosphat, Pyridoxal-5-phosphat (PLP) sowie Pyridoxamin-5-phosphat (PMP) (Wu 2012). Als aktive Form des Vitamin B₆ fungieren Pyridoxal-5-phosphat und Pyridoxamin-5-phosphat als Coenzyme im Organismus (Fettman 2001b; Tully 1994).

Wirkungsort und -mechanismus

Das Vitamin B₆ wirkt hauptsächlich als Pyridoxal-5-phosphat (PLP) als Coenzym für Reaktionen, welche an der Transaminierung, Decarboxylierung, Desaminierung, Desulfhydrierung, Hydrolyse und der Synthese von Aminosäuren beteiligt sind. Somit spielt das Vitamin B₆ eine wichtige Rolle im Aminosäuren-, Fett- und Glucosemetabolismus (Coursin 1961). Für die Synthese des Niacins aus Tryptophan wird ein Vitamin B₆-abhängiges Enzym benötigt. Dabei handelt es sich um die sogenannte Kynureninase. Zudem wird das Vitamin B₆ für die ersten Schritte der Porphyrinsynthese, zum Zeitpunkt, an dem Succinyl-CoA und Glycin zur δ -Aminolävulinsäure kondensieren, benötigt. Auch für die Bildung der Arachidonsäure aus Linolsäure, der Hydrolyse von Glycogen zu Glucose-1-Phosphat, der Synthese von biogenen Aminen und dem Einschluss des Eisenions in das Hämoglobin ist das Vitamin von Bedeutung (Fettman 2001b). Für die Desaminierung, die Decarboxylierung und die Seitenketten-Eliminierung der Aminosäuren wird Pyridoxal-5-phosphat (PLP) als Cosubstrat benötigt (Toney 2005).

Indikationen

Hund

- Zusätzlich zur Behandlung von Isoniazid- (Isoniazid dient der Tuberkulosebehandlung) oder Crimidinintoxikationen (Rodentizid) (Plumb 2011; Gwaller 2006)
- Senkung der mit Doxorubicin verbundenen kutanen Toxizität (Plumb 2011; Vail 1998)
- Hypovitaminose B₆ (Plumb 2011)
- Hypochrome Anämie; als Zusatztherapie (Kraft 1999a)
- Welpensterblichkeit (Kraft 1999a)

Katze

- Zusätzlich zur Behandlung von Isoniazid- oder Crimidinintoxikationen (Rodentizid) (Plumb 2011)
- Hypovitaminose B₆ (Plumb 2011)

- Hypochrome Anämie; als Zusatztherapie (Kraft 1999a)
- Bei Welpensterblichkeit (Kraft 1999a)

Kontraindikationen

Bei Patienten, die empfindlich gegenüber Pyridoxin reagieren, ist eine Behandlung kontraindiziert (Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Pyridoxin wird in der Regel gut toleriert, ausser bei sehr hohen Dosierungen. Bei Menschen wurden Paresthesien, Schläfrigkeit und ein reduzierter Folsäurespiegel beobachtet (McEvoy 2007).

6.7 Vitamin B₁₂

Eigenschaften

Das Vitamin B₁₂ ist ein wasserlöslicher Nahrungsbestandteil (Hildebrandt 1998). Der Name Vitamin B₁₂ ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Stoffen, deren Struktur aus einem Porphyrinring aus vier Pyrrolkernen besteht. Die Pyrrolkerne sind so angeordnet, dass das Stickstoffatom von jedem Pyrrolkern Kontakt zu einem zentralen Kobaltatom hat (O'Neil 2001). Falls ein Cyanid-Molekül mit dem Kobaltatom über den planaren Ring des Moleküls verbunden ist, bildet es das Cyanocobalamin. Dabei handelt es sich um die stabilste und am häufigsten vorkommende Form des Vitamin B₁₂. Durch das Ersetzen des Cyanid-Moleküls mit H₂O, OH, NO₂ oder CH₃ entstehen folgende Verbindungen: Aquacobalamin, Hydroxycobalamin, Nitrocobalamin oder Methylcobalamin. Durch Modifikationen, welche im Zellkern stattfinden, werden Adenosylcobalamin oder Deoxyadenosylcobalamin hergestellt, welche neben Hydroxycobalamin und Methylcobalamin die am häufigsten vorkommenden Formen im tierischen Gewebe sind (National Academies Press 1982; Fettman 2001b). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Vitamin B₁₂ ein komplexer organometallischer Cofaktor ist, der mit drei Enzym-Subfamillien assoziiert ist: den Methylcobalamin-abhängigen Methyltransferasen, den Adenosylcobalamin-abhängigen Isomerasen und den Dehalogenasen (Banerjee 2003).

Wirkungsort und -mechanismus

Cobalamin dient als Coenzym für mehrere Enzyme, welche für den Transfer von einzelnen Kohlenstoffgruppen, wie zum Beispiel CH₃, zuständig sind. Bei Säugern sind nur zwei Enzyme bekannt, welche Cobalamin benötigen. Dabei handelt es sich um die Methioninsynthase (eine Methyltransferase) und die Methylmalonyl-CoA-Mutase (eine Isomerase). Die Methioninsynthase katalysiert den Transfer einer Methylgruppe zum S-Adenosyl-Homocystein; es entsteht S-Adenosyl-Methionin, welches zu Methionin metabolisiert wird. Die Methylmalonyl-CoA-Mutase katalysiert

die Isomerisierung des Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA, welches in den Citratzyklus eintritt (Banerjee 2003; Ludwig 1997). Die Methyltransferase wirkt bei den Prozessen mit, welche zur Produktion von Methionin, Acetat oder Methan führen (Banerjee 1997). Als Coenzym für viele enzymatische Reaktionen, welche für das normale Zellwachstum, Zellfunktion und Zellreproduktion benötigt werden, beeinflusst es den ganzen Metabolismus, insbesondere die Nucleoprotein- und Myelinsynthese, den Aminosäurenmetabolismus und die Erythropoese (Plumb 2011).

Indikationen

Cyanocobalamin wird zur Behandlung einer Hypovitaminose B₁₂ verwendet. Diese kann sekundär zu einer Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, im Zusammenhang mit einem Chrommangel oder einer zu geringen Aufnahme des Vitamins selber auftreten (Plumb 2011).

Kontraindikationen

Für die parenterale Anwendung bei Haustieren sind keine Kontraindikationen dokumentiert (Plumb 2011). Bei Menschen wird eine Hypersensitivität gegenüber dem Vitamin beschrieben (McEvoy 2007).

Überdosierung / Toxizität

Ungewollt hohe parenteral verabreichte Cobalamin-Dosierungen ergeben normalerweise keine signifikanten toxischen Reaktionen (Plumb 2011).

6.8 Pantothensäure

Eigenschaften

Die Pantothensäure ist das wasserlösliche Vitamin B₅ aus der Vitamin B-Gruppe. Dabei handelt es sich um das Amid aus β -Alanin und der Pantoinsäure (European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) 2014). Die Pantothensäure kommt sowohl in pflanzlichen wie auch in tierischen Quellen vor. Im Getreide ist der grösste Gehalt des Vitamins in der Spelze zu finden (National Academies Press 1982). Für den kommerziellen Zweck wird das Vitamin mittels Hefen produziert oder direkt chemisch synthetisiert. Beim kommerziellen Calciumpantothenat handelt es sich um ein racemisches Gemisch der d- und l-Isomere. 1 Gramm d-Calciumpantothenat entspricht der biologischen Aktivität von 0,92 Gramm d-Pantothensäure. 1 Gramm des racemischen Gemisches der d- und l-Isomere entspricht der biologischen Aktivität von 0,46 Gramm d-Pantothensäure. Der Pantothensäure-Gehalt der natürlichen Quellen kann stark variieren, je nachdem, welche Bedingungen während des Wachstums, der Verarbeitung und der Lagerung herrschten (Fettman 2001b).

Wirkungsort und -mechanismus

Im Körper ist die Pantothersäure hauptsächlich als Bestandteil zweier wichtiger Stoffe zu finden; einerseits im Coenzym A (CoA) und andererseits im Acyl-Carrier-Protein (ACP) (Schweigert 2009; Fettman 2001b), welcher als Träger der wachsenden Fettsäurekette bei der Fettsäurebiosynthese dient (European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) 2014). CoA ist an der Entstehung der Carbonsäuren, welche durch die Pyruvatdehydrogenase, α -Ketoglutaratdehydrogenase, Fettsäuresynthetase, Propionyl-CoA-Carboxylase und der Acyl-CoA-Synthase katalysiert werden, beteiligt. Im Acyl-Carrier-Protein dient die Pantothersäure als Träger der wachsenden Fettsäuren. Als Acetyl-CoA und als Succinyl-CoA spielt es eine wichtige Rolle im Zitratzyklus und somit im Fettsäuren-, Kohlenhydrat- und Proteinmetabolismus sowie in der Atmungskette (National Academies Press 1998b). Es dient ebenfalls der Synthese von Steroiden und folglich der Synthese von Cholesterol (Jaroenporn 2008; Yoshida 2010). Erhöhte Pantothersäurewerte in den Zellen führen wegen einer erhöhten CoA-Konzentration zu einer erhöhten ATP-Synthese. Diese zusätzliche Energie erhöht unter anderem die Glutathion-Synthese und hat somit einen antioxidativen Effekt auf die Zellen. Deswegen wird der Pantothersäure ein antioxidativer und radioprotektiver Effekt zugesprochen, obwohl sie selber nicht in der Lage ist, als Radikalfänger zu agieren (Slyshenkov 2004; Slyshenkov 2001; Slyshenkov 1998).

Indikationen

Therapie

- Als 5%-ige Salbe zur Behandlung von nicht infektiösen Hauterkrankungen (Kroker 2010d)
- Als 5%-ige Salbe zur okularen Applikation (Kroker 2010d)
- Mangelerscheinungen (Kroker 2010d)

Kontraindikationen

Die Anwendung von Dexpanthenol als Provitamin ist bei einer mechanischen Obstruktion des Darmes oder bei Koliken, in Folge von vorgängigen Behandlungen mit cholinergen Anthelminthika, kontraindiziert (Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Pantothersäure gilt als relativ schwach-toxisch. Für die meisten Tiere wird eine toxische alimentäre Grenze, die das 1000-fache des Pantothersäure-Bedarfes übersteigt in der Literatur beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass für die meisten Spezies orale Dosierungen von mindestens 20g/kg kein Problem sind (Fettman 2001b).

6.9 Folsäure

Eigenschaften

Die Folsäure ist ein wasserlösliches Vitamin aus der Vitamin B-Gruppe. Sie besteht aus drei Komponenten: einem substituierten Pteridin, einer para-Aminobenzoessäure und einer Glutaminsäure. Bei reiner Folsäure handelt es sich um die Pteroylmonoglutaminsäure. Die meiste natürlich vorkommende Folsäure ist als Pteroyl- γ -L-polyglutamat mit 1 bis 9 Glutaminsäureresten zu finden. Reduktionen der Pteridiningruppen führen zu modifizierten Folacin-Komponenten wie die 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure, welche als Haupt-Coenzym-Form gilt (Fettman 2001b). Weitere Ein-Kohlenstoff-Derivate des Tetrahydrofolats dienen dem Körper als Coenzyme: Zu diesen zählen die 5-Methyl-, 5- und 10-Formyl-, 5-Formimino, 5-10 Methylene und 5-10 Methylenderivate (Subcommittee on Vitamin Tolerance 1987). Die Hauptspeicherform des Vitamins ist die N⁵-Methyltetrahydrofolsäure (Fettman 2001b).

Wirkungsort und -mechanismus

Folate spielen eine fundamentale Rolle bei einigen Prozessen des Metabolismus. Unter anderem handelt es sich dabei um die Hydroxylierungsreaktionen für die DNA-Synthese. 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure ist für den Transfer von Kohlenstoffgruppen verantwortlich. Als Methylgruppen-Donor ist es für die Synthese von Purinen und Pyrimidinen zuständig. Ausserdem dient es der Interkonversion von Serin und Glycin, der Histidindegradation und dem Transfer der Methylgruppen des Homocysteins zu Methionin und des Cholins zu Etholamin. Durch seine zentrale Rolle in der Nukleinsäuresynthese ist es essentiell für die Zellteilung des schnell wachsenden Gewebes, wie zum Beispiel der Darmschleimhaut und des Knochenmarks (Herbert 1987; Haltia 1970).

Indikationen

Folsäure wird für die Behandlung eines Folatmangels bei Hunden, Katzen und Pferden infolge gastorintesimalen Erkrankungen oder langzeitiger Anwendung von Dihydrofolatreduktase-inhibierenden Medikamenten verwendet (Plumb 2011).

Kontraindikationen

Die Verabreichung von Folsäure ist nur bei dokumentierter Intoleranz gegenüber dem Wirkstoff kontraindiziert (Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Folsäure ist nicht toxisch (Plumb 2011).

6.10 Riboflavin

Eigenschaften

Riboflavin ist ein wasserlöslicher essentieller Nahrungsbestandteil. Darunter versteht man einen lebensnotwendigen Nahrungsstoff, der zugeführt werden muss, da er vom Organismus selber nicht synthetisiert werden kann (Hildebrandt 1998). Der chemische Name ist 7,8-dimethyl-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]-benzo[g]pteridin-2,4-dion, die Summenformel lautet $C_{17}H_{20}N_4O_6$ und das Molekulargewicht beträgt 376,36 (NCBI 2011 cont.). Riboflavin kristallisiert als orange-gelbe, nadelförmige Kristalle aus (Hildebrandt 1998).

Wirkungsort und -mechanismus

Riboflavin-5-phosphat (FMN) und Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD) besitzen einen tricyclischen heteroaromatischen Isoalloxazinring, welcher reversibel als Akzeptor respektiv Donnor für ein oder zwei Elektronen dient. Die Mehrzahl der Enzyme welche FMN oder FAD benötigen, katalysieren Redox-Reaktionen (Lienhart 2013).

Riboflavin dient als transients Elektronenakzeptor bei der Synthese des Coenzym A (CoA) (Steinbacher 2003). Die Synthese des CoA ist ein fünfstufiger enzymatischer Prozess. Dabei ist die Decarboxylierung von Phosphopantothencystein zu 4-Phosphopantothetin durch die Phosphopantothencystein-Decarboxylase (PPC-DC) die dritte Reaktion in dieser Reaktionssequenz (Daugherty 2002). Beim Menschen beinhaltet dieses Enzym ein nicht kovalent gebundenes FMN pro Protomer des Proteins (Manoj 2003).

Indikationen

Rezessive familiäre Methämoglobinämie bei Menschen

- Bei dieser Erkrankung herrscht ein Mangel der NADH-abhängigen Cytochrom-b₅-Methämoglobin-Reductase, welche als Hauptenzym für die Reduktion des Methämoglobins zuständig ist. Reduzierte Flavine reduzieren Methämoglobin nichtenzymatisch. Durch eine Gabe von Riboflavin kann somit die Erkrankung therapiert werden (Bender 2003a; Dötsch 2000).

Dermatose

- Als Zusatztherapie (Kraft 1999a)

Leberlipidose

- Als Zusatztherapie (Kraft 1999a)

Überdosierung / Toxizität

Wegen seiner geringen Löslichkeit und seiner limitierten Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt hat Riboflavin eine geringe orale Toxizität. Extrem hohe Dosen

von 300 - 400 mg/kg können eine Kristallisation in den Nieren verursachen (Bender 2003a).

6.11 Thiamin

Eigenschaften

Thiamin ist ein wasserlöslicher essentieller Nahrungsbestandteil, welcher aus einem Thiazolring und einer Pyrimidingruppe besteht (Manzetti 2014; Hildebrandt 1998). Es wird von Bakterien, Pilzen und Pflanzen synthetisiert (Makarchikov 2003; Gigliobianco 2013; Goyer 2010). Bierhefe besitzt die höchste natürliche Thiaminkonzentration, Getreide und deren Produkte haben einen relativ hohen Gehalt an Thiamin. In Futterpflanzen korreliert der Thiamingehalt mit der Anzahl der Blätter, dem Proteingehalt und dem Alter der Pflanze; mit steigendem Alter nimmt der Gehalt ab. Zu den tierischen Thiaminquellen zählen Leber und Eigelb. Auch in Süß- und Salzwasserrischen ist das Thiamin vor allem in Leber, Milz und Darm zu finden. Kommerzielles Thiamin wird primär mit Hilfe von Hefen oder chemisch hergestellt. Der Thiamingehalt der natürlichen Quellen kann je nach Bedingungen während des Wachstums, der Verarbeitung und der Lagerung herrschen, stark variieren (Fettman 2001b).

Wirkungsort und –mechanismus

Thiaminpyrophosphat (TPP) dient dem Organismus als Coenzym sowie als Carboxylase. Zusammen mit Fettsäuren bildet es das Coenzym Lipothiamid (LTPP), welches an der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketosäure und α -Ketoglutarat beteiligt ist (Blair 1985). Es wird benötigt, um die Konversion von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym-A (CoA) zu ermöglichen (Fettman 2001b). Ein Thiaminmangel resultiert somit in einem Acetyl-Coenzym-A-Mangel, welcher seinerseits sowohl den Kohlenhydrat- wie auch den Fettstoffwechsel beeinflusst (Blair 1985). Eine weitere Aufgabe des Thiamins ist das Einbringen von Kohlenstoffeinheiten in den Citratzyklus: TPP dient als Coenzym für die Transketolasereaktion im oxidativen Pentosephosphatweg, in dem zwei Kohlenstoffeinheiten von Ribulose-5-phosphat zu Ribose-5-phosphat transferiert werden. Die daraus entstehenden Produkte sind Sedoheptulose-7-phosphat und Glyceraldehyde-3-phosphat. Diese Reaktionen sind essentiell für die Ribonucleotidsynthese und die Nicotinamidadenindinucleotidphosphat-Produktion, welche der Herstellung von Fettsäuren dienen (Fettman 2001b).

Indikationen

Katze

- Hypovitaminose (Plumb 2011)
- Hepatische Lipidose (Center 2005)

Hund

- Hypovitaminose (Fenner 1989)
- Ethylenglykointoxikation; als Zusatztherapie (Plumb 2011)

Pferd

- Perinatale Asphyxie (Plumb 2011)
- Hypovitaminose (Robinson 1987b)

Schwein

- Hypovitaminose (Plumb 2011)

Rind

- Polioenzephalomalazie (Radostits 2007d)
- Bleivergiftung; als Zusatztherapie (Plumb 2011)

Schaf

- Polioenzephalomalazie (Radostits 2007d)

Ziege

- Polioenzephalomalazie (Radostits 2007d)

Kamelide

- Als Prophylaxe bei der Verabreichung von Amprolium (Cebra 2004)

Kontraindikationen

Thiamin-Injektionen sollten bei thiaminhypersensitiven Tieren nicht appliziert werden (Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Bei Labortieren wurden sehr hohe Dosierungen von Thiamin mit neuromuskulären- und Signaltransduktionsblockaden assoziiert. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt (Plumb 2011).

6.12 Niacin**Eigenschaften**

Niacin wird auch Vitamin B₃ oder Vitamin PP genannt und bezieht sich sowohl auf Nicotinamid, wie auch auf die Nicotinsäure (Kroker 2010d; O'Neil 2001).

Niacin ist ubiquitär in der Pflanzen- und Tierwelt; in Bohnen und der Leber kommt das Niacin in freier Form vor (National Academy Press 1998). Im Futter hingegen ist das Niacin hauptsächlich in gebundener Form zu finden. Dabei handelt es sich um Niacinogene, in denen das Niacin an Peptide oder Glycopeptide gebunden ist. Diese

Form kann weder von Monogastriern noch von Pansenbakterien verwertet werden (Fettman 2001b). Pflanzliche Nahrungsmittel, vor allem Kartoffeln und Cerealien (ausser Weizen), sind relativ arm an Niacin (Kroker 2010d). Ausserdem kann der Niacingehalt von Nahrungsmitteln je nachdem, welche Bedingungen während des Wachstums, der Verarbeitung und der Lagerung herrschten, stark variieren (Fettman 2001b). Bei den meisten Organismen wird Niacin sowohl endogen wie auch exogen dem Körper zugeführt (Lee 1989). Das Vitamin kann zu kommerziellen Zwecken mittels Hefen produziert oder chemisch synthetisiert werden. Die im Gastrointestinaltrakt lebenden Mikroorganismen sind ebenfalls in der Lage Niacin zu synthetisieren. Zum Beispiel wird das Niacin bei Wiederkäuern von Mikroorganismen im Pansen und bei Equiden und Geflügel von der Darmflora produziert (Kroker 2010d; Lee 1989).

Wirkungsort und -mechanismus

Niacin dient hauptsächlich als Vorläufer für die Synthese von Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP) (Fettman 2001b; Ganji 2009). NAD oder NADP sind unter anderem an Redox-Reaktionen, der ADP-Ribosylierung und der Sirtuin-Aktivierung (Sirtuine sind NAD-abhängige-Deacetylasen, welche den Glucose- und Lipidmetabolismus regulieren (Yang 2014)) beteiligt. Sie gelten als Ionen-Akzeptoren oder Donoren. NAD spielt ebenfalls in der Zellatmung eine Rolle. Es ist als Cofaktor für die Dehydrogenasen an der Oxidation von Molekülen wie Glyceraldehyd-3-phosphat, Lactat, Alkohol, 3-Hydroxybutyrat, Pyruvat und α -Ketoglutarat beteiligt. NADP ist an der reduktiven Biosynthese von Fettsäuren und Steroiden und wie NAD als Cofaktor der Dehydrogenase in der Oxidation von Glucose-6-Phosphat zu Ribose-5-Phosphat beteiligt (Fettman 2001b; National Academy Press 1998).

Indikationen

Hund

- Nicotinamid in Kombination mit Tetracyclin kann bei Hunden zur Kontrolle des diskoiden Lupus erythematodes (CDLE) und Pemphigus erythematosis hilfreich sein (Plumb 2011).
- Pemphigus foliaceus als; Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Vesikulärer kutaner Lupus erythematodes; als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Lupoide Onychodystrophie: als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Dermatomyositis; als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Metatarsale Fisteln beim Deutschen Schäferhund; als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Sterile granulomatöse Dermatitis; als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Pyogranulomatöse Dermatitis; als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Panniculitis; als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Vaskulitis; als Zusatztherapie (Plumb 2011)

- Kutane Histiozytose; als Zusatztherapie (Plumb 2011)
- Sebadenitis und Arteriitis des Nasenspiegels; als Zusatztherapie (Plumb 2011)

Rind

- Niacin kann bei trächtigen und frühlaktierenden Kühen zur Prävention einer hepatischen Lipidose und Ketose supplementiert werden (Allen 2005; Morey 2011; Aschemann 2012; Drackley 1998).
- Hypovitaminose (Kroker 2010d)

Geflügel

- Hypovitaminose (Kroker 2010d)

Schwein

- Intestinale Nekrosen infolge Enteritiden (Kroker 2010d)
- Hypovitaminose (Kroker 2010d)

Kontraindikationen

Hund

- Niacin in Kombination mit Tetracyclin muss bei Hunden mit epileptischen Anfällen vorsichtig angewendet werden (Plumb 2011), da Tetracyclin adverse Effekte auf das ZNS aufweist (McEvoy 2007).

Mensch

- In der Humanmedizin ist die Anwendung von Niacin bei Lebererkrankungen, Magengeschwüren und einer Hypersensitivität gegenüber Niacin kontraindiziert (McEvoy 2007).

Unerwünschte Wirkungen

Beim Hund wurde selten von Anorexie, Erbrechen, Lethargie und erhöhten Leberwerten berichtet. Es gibt wenige anekdotische Fallberichte mit erhöhtem epileptischem Anfallsrisiko (Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Die Hepatotoxizität des Niacins beim Menschen wurde mehrfach in der Literatur beschrieben (Henkin 1990; Hodis 1990; Palumbo 1991; McEvoy 2007). Bei schweren Fällen entwickelten die Patienten eine fulminante Hepatitis, welche zu einer Enzephalopathie führte (Hodis 1990). Die Hepatotoxizität tritt eher bei Retardpräparaten auf (Christensen 1961; Bassan 2012; Scheer 1999; McKenney 2010; McEvoy 2007). Der Mechanismus der Hepatotoxizität ist bisher unbekannt. Es wurden keine toxischen Metaboliten der Nicotinsäure identifiziert (Stern 2007). Die weiteren Befunde einer niacininduzierten Hepatitis sind: Eine Enzephalopathie,

Ikterus und erhöhte Serumtransaminase-Werte (Vivekanandarajah 2011; Christensen 1961; Bassan 2012; Scheer 1999; McKenney 2010; McEvoy 2007).

6.13 Vitamin C

Eigenschaften

Die L-Ascorbinsäure, besser bekannt als Vitamin C, besteht aus 6 Kohlenstoffeinheiten. Es ist eine gut wasserlösliche Zuckersäure (Pohanka 2012). Die Ascorbinsäure wird oft in Nahrungsmitteln zugesetzt und mit E300 gekennzeichnet (European Food Safety Authority 2014). Die Aktivität des Vitamin C wird sowohl seiner oxidierten Form, der Dehydroascorbinsäure, wie auch seiner reduzierten Form, der Ascorbinsäure, zugeschrieben (Fettman 2001b).

Wirkungsort und -mechanismus

Das Vitamin C spielt im Organismus eine wichtige Rolle als Antioxidans bei durch freie Radikale mediierten oxidativen Prozessen. Als reduzierendes Agens ist es aber auch in der Lage, redoxaktive Metalle wie Kupfer oder Eisen zu reduzieren und somit deren prooxidativen Eigenschaften zu erhöhen. Somit wirkt das Vitamin C im Organismus sowohl als Anti- wie auch als Prooxidans. Kleine Ascorbinsäuremengen gelten als Prooxidantien, grosse Ascorbinsäuremengen haben hingegen eine antioxidative Wirkung (Buettner 1996). Das Vitamin C ist in der Lage, beim Vorhandensein von Eisenionen und Sauerstoff, Oxidationsreaktionen zu fördern. Bei diesen Reaktionen entstehen Dehydroascorbinsäure und Fe^{2+} . Das Fe^{2+} wird beim Vorhandensein von Sauerstoff zu Fe^{3+} oxidiert, gleichzeitig entstehen Hydroxyl-Radikale, welche einen cytotoxischen Effekt aufweisen (Lozinsky 2002). Neben seiner Anti- und Prooxidativen Wirkung ist das Vitamin C auch bei anabolen Prozessen beteiligt. Die Aminosäuren Prolin und Lysin werden unter Beteiligung der Ascorbinsäure hydroxyliert. Abnormalitäten bei der Hydroxylierung dieser Aminosäuren führen zu einem tieferen Molekulargewicht der Aminosäuren und zu einer verminderten Qualität des exprimierten Kollagens und der Knochen (Li 2007b; Hara 2009). Das Vitamin C ist auch bei anderen Hydroxylierungsreaktionen im Körper beteiligt, welche der Hormon- und Neurotransmittersynthese dienen, da viele Mono- und Dioxigenasen Ascorbinsäure-abhängig sind. Unter anderem auch die Dopamin- β -Hydroxylase (Englard 1986), die Propylhydrolase, die Asparaginyldihydrolase und die zwei humanen DNA-Dioxigenasen ABH2 und ABH3, welche DNA-Reparatur-Enzyme sind (Hewitson 2003; Sedgwick 2004; Myllyharju 2004).

Vitamin C hat ebenfalls einen Einfluss auf das Immunsystem (Fraser 1980). Verschiedene in vivo-Studien konnten einen Effekt auf die T-Zell-Proliferation und die Cytokinsekretion aufzeigen. In vitro konnte nach der Behandlung mit Vitamin C von menschlichen dendritischen Zellen eine verringerte Aktivierung der Monocytenpopulation und somit geringere IL-6 und TNF α -Konzentrationen

festgestellt werden (Tan 2005). Diese Beobachtung lässt auf einen antiinflammatorischen Effekt des Vitamin C schliessen. In vivo konnte eine erhöhte Proliferationsfähigkeit der T-Zellen nach der p.o. Verabreichung von Vitamin-C-Megadosen bei jungen Menschen festgestellt werden (Anderson 1980b). Mit Vitamin C behandelte Maus-T-Zellen zeigten in vitro ebenfalls eine verbesserte Proliferation (Noh 2005). Da alle oben genannten Experimente in vivo durchgeführt wurden, jedoch eine T-Zell-Aktivierung ex vivo durchgeführt wurde, lässt sich nicht erklären, ob das Vitamin C einen direkten Effekt auf die T-Zellen hat, oder ob es die T-Zell-Antwort indirekt über andere Komponenten der Mikroumgebung beeinflusst (Maeng 2009). Bezüglich der Mechanismen, welche die Immunantwort durch das Vitamin beeinflussen, ist bislang bekannt, dass aktivierte T-Lymphozyten vermehrt Dehydroascorbinsäure über die GLUT1- und GLUT3-Transporter akkumulieren, da diese aufreguliert werden (Maeng 2009). Die genauen Mechanismen und Zusammenhänge, welche die Ascorbinsäure auf das Immunsystem ausübt, sind noch nicht bekannt.

Indikationen

Meerschweinchen

- Prophylaxe und Therapie von Skorbut (Plumb 2011).

Rind

- Prophylaxe und Therapie von Blutungen und für einen gerinnungsfördernden Effekt bei Bluttransfusionen (Gründer 1994)
- Erkrankungen, bei denen ein antioxidativer und gefässabdichtender Effekt erwünscht ist (Stöber 1994d).

Pferd

- Prophylaxe von oxidativem Stress (De Moffarts 2005)
- Oxidative Schädigung der Erythrozyten (Davis 1997)
- Zur Aufrechterhaltung der Konzentration von reduziertem α -Tocopherol im Organismus (Huang 2003; Schneider 2003)
- Bei Zystitis zur Harnansäuerung (obsolet) (Wood 1990b)
- Perinatale Asphyxie (Plumb 2011)
- Vitaminmangel bei Durchfall (Jones 2004c)

Katze

- Zusatztherapie FIP (Boothe 2006a)
- Zusatztherapie bei einer toxischen Methämoglobinämie (Lorenz 1997)

Kontraindikationen

Diabetes Mellitus

- Hohe Dosierungen von Vitamin C sollten bei Patienten mit Diabetes Mellitus mit Vorsicht angewendet werden, da diese die Laborwerte (Bilirubin, Glucose im Urin) beeinflussen können (Plumb 2011).

Kupferassoziierte Hepatopathie

- In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass das Vitamin C möglicherweise das Risiko für kupferassoziierte oxidative Leberschäden erhöht. Deswegen sollte eine Supplementierung mit Vitamin C bei Tieren mit einer kupferassoziierten Hepatopathie nicht durchgeführt werden (Center 2014; Plumb 2011).

Überdosierung / Toxizität

Das Vitamin C gilt generell als nicht toxisch. Bei superphysiologischen Dosierungen wurden jedoch Symptome einer Vergiftung beschrieben. Dabei handelt es sich um eine Hyperoxalurie, exzessive Absorption von Eisen, Durchfall, allergische Reaktionen, Zerstörung von Vitamin B₁₂ und Interferenzen mit dem hepatischen oxidativen System. Für die meisten Tiere werden Dosierungen bis zum 1000-fachen des diätetischen Bedarfes als sicher angesehen (Subcommittee on Vitamin Tolerance 1987).

7 Resultate

7.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Die gesammelten Daten zur klinischen Pharmakologie und zur Toxikologie der veterinärmedizinisch wichtigen Stoffe sind auf der Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich unter <http://www.vetpharm.uzh.ch> ersichtlich. Über den Link "Wirkstoffdaten" gelangt man auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank. Um diese Seite direkt aufzurufen, kann der Link <http://www.clinipharm.ch> genutzt werden.



Abbildung 12 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten um die gesuchten Informationen eines Vitamins zu finden. Ist der Wirkstoff / der generische Name bekannt, kann dieser direkt mittels der Option "Wirkstoff suchen" gefunden oder in der alphabetischen Wirkstoffliste nachgeschlagen werden. Sind hingegen andere Kriterien, wie Indikation bei einer bestimmten Tierart, Applikationsart, Geschlecht oder Alter bekannt, kann der Nutzer die "Multiparametrische Suche" anwenden.

7.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Der Wirkstoffname / Vitaminname oder ein Teil davon kann in das entsprechende Datenfeld eingegeben werden. Wird zum Beispiel nach dem Wirkstoff Retinol gesucht, kann „Ret“ eingegeben werden. Nach abgeschlossener Suche erscheinen die damit in Verbindung gebrachten Substanzen:

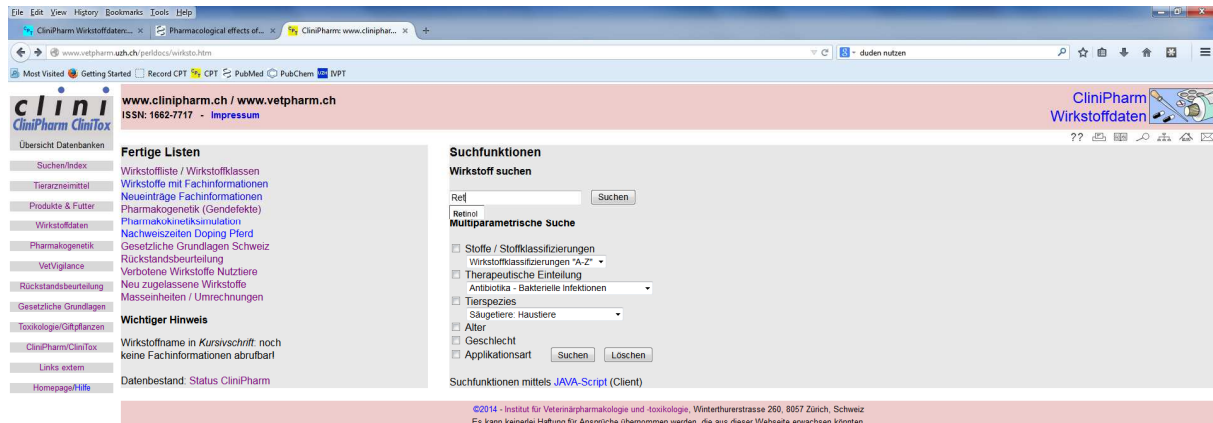


Abbildung 13 Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von Ret

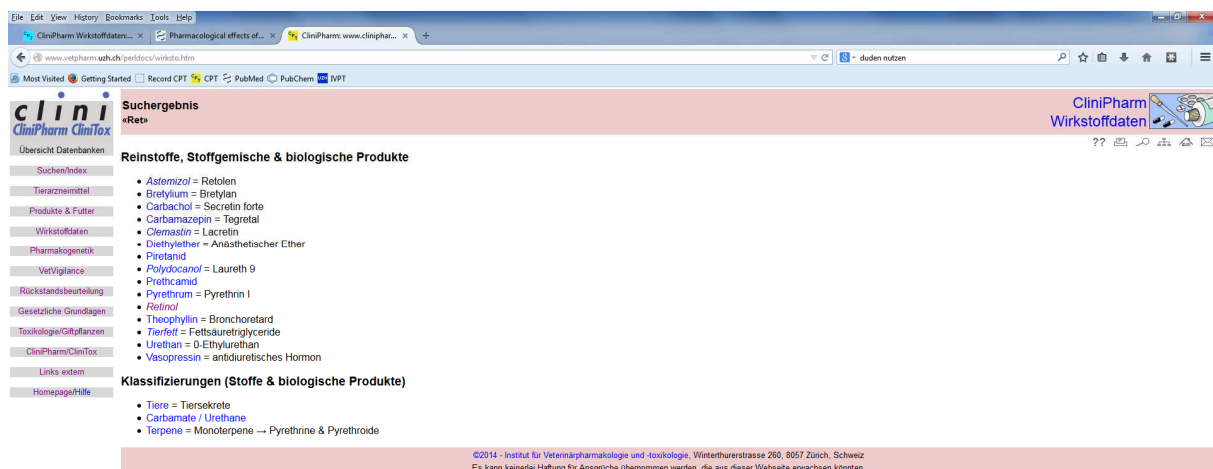


Abbildung 14 Ergebnisse der Suche nach Ret

Durch Auswählen des gesuchten Stoffes gelangt man auf dessen Hauptseite.

Retinol - Chemie

Klassifizierung: **Carotinoide**
Synonyme: **Vitamin A**

CAS-Nummern: Retinol = 68-26-8 [PubChem](#)
Retinolacetat = 127-47-9 [PubChem](#)
Retinolpalmitat = 79-81-2 [PubChem](#)
Retinolpropionat = 7069-42-3 [PubChem](#)

Eigenschaften
Das fettlösliche Vitamin A besteht aus verschiedenen Isomeren, einschliesslich der all-trans-Form (Retinol), welche die grösste biologische Aktivität besitzt. Zudem gibt es verschiedenen cis-Formen, welche eine geringere biologische Aktivität aufweisen (Fettman 2001c). Der chemische Name für das Retinol lautet (all-E)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol und die Summenformel $C_{20}H_{30}O$. Das Molekulargewicht beträgt 286,45 (NCBI 2011 cont.; O'Neil 2001). Retinol fluoresziert gelbgrün, wenn es mit extrem ultravioletter Strahlung (EUV) bestrahlt wird (O'Neil 2001). 1 IU entspricht 0,3 µg Retinol (Fettman 2001c).

Retinolacetat
Retinolacetat ergibt auskristallisiert aus Methanol hellgelbe, prismatische Kristalle. Die Summenformel lautet $C_{22}H_{32}O_2$ und das Molekulargewicht beträgt 328,48 (NCBI 2011 cont.; O'Neil 2001).

Retinolpalmitat
Retinolpalmitat ist die Hauptspeicherform, welche in der Leber zu finden ist. Die Summenformel lautet $C_{38}H_{60}O_2$ und das Molekulargewicht beträgt 524,86 (NCBI 2011 cont.; O'Neil 2001). 1 IU entspricht 0,55 µg Retinol-Palmitat (Fettman 2001c).

Retinolpropionat
Der chemische Name für Retinol-Propionat ist [3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenyl]-propionat. Die Summenformel lautet $C_{23}H_{34}O_2$ und das Molekulargewicht beträgt 342,51 (NCBI 2011 cont.).

Lagerung / Stabilität
Vitamin A oxidiert bei Hitze und Sauerstoffexposition (Fettman 2001c).

Vorkommen in der Nahrung
Retinol wird von tierischen Organismen aus Carotinoiden, wie das β-Carotin (Provitamin A) metabolisiert. Carotinoide, welche als Vitaminvorläufer dienen, sind in allen grünen Pflanzenteile zu finden. Diese unterscheiden sich in deren Provitaminaktivität. Sehr wichtig ist zum Beispiel das β-Carotin, welches die grösste Provitaminaktivität besitzt. Hingegen besitzen α-, γ- und Cryptoxanthin nur etwa ein Viertel der β-Carotin-Potenz. Für Wiederkäuer sind Carotinoide die Vitamin A-Hauptquellen.
Als tierische Retinol-Quellen gelten Leber, Milch, Butter, Käse und Eier. Fleisch- und Fischmehl, wie auch Fleischreste, enthalten in der Regel wenig Vitamin A. Natürliche Quellen haben oft einen variablen Vitamin A-Gehalt, je nach dem welche Umweltbedingungen während des Wachstums, der Verarbeitung und der Lagerung herrschen. Zum Beispiel gehen erhebliche Mengen an Provitamin-A durch Silieren, dehydrieren, verarbeiten und lagern verloren (Fettman 2001c).

©2014 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 15 Hauptseite der Wirkstoffdaten von Retinol.

7.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Über den Link "Wirkstoffliste alphabetisch" gelangt der Anwender auf die Seite der Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge.

Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge

Übersicht Datenbanken

[Suchen/Index](#)

[Tierarzneimittel](#)

[Produkte & Futter](#)

[Wirkstoffdaten](#)

[Pharmakogenetik](#)

[VetVigilance](#)

[Rückstandsbeurteilung](#)

[Gesetzliche Grundlagen](#)

[Toxikologie/Giftpflanzen](#)

[CliniPharm/CliniTox](#)

[Links extern](#)

[Homepage/Hilfe](#)

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

[Gesamte Liste A - Z](#)

Hinweis: Die Organismen und deren Extrakte sind jeweils nach den Chemikalien / reinen Stoffen separat aufgelistet.

©2014 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 16 Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe.

7.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Falls die Wirkstoffklasse des gesuchten Stoffes bekannt ist, kann die Suche mit dem Link "Liste der Wirkstoffklassen" erfolgen. Unter diesem Link ist eine Liste aller Wirkstoffklassen zu finden.

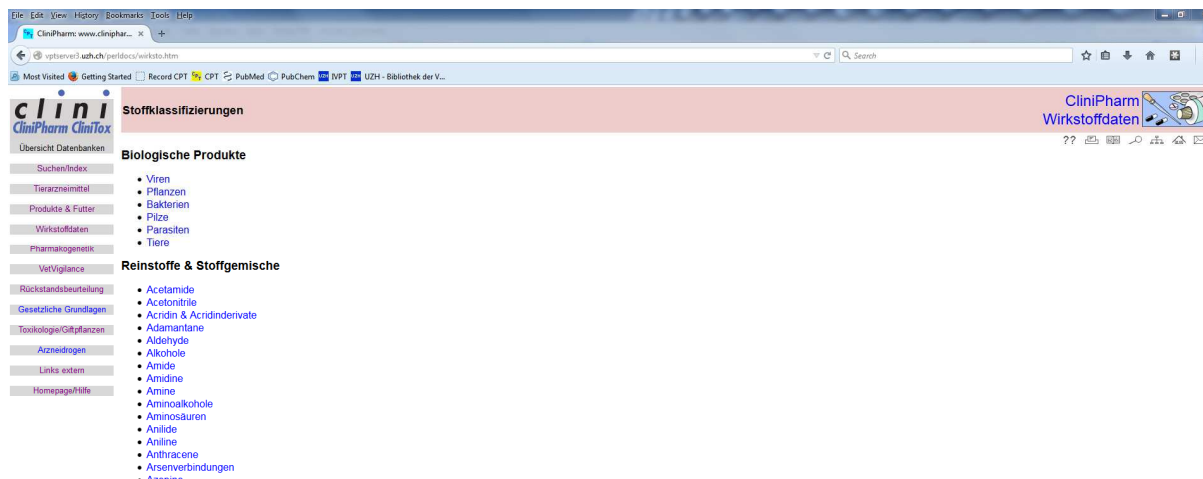


Abbildung 17 Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge.

7.1.4 Multiparametrische Suche

Diese Suchfunktion ermöglicht eine schnelle Suche eines Wirkstoffes nach bestimmten Kriterien. Zu den Suchkriterien zählen:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

Therapeutische Einteilung

Die in der Dissertation beschriebenen Wirkstoffe wurden der therapeutischen Gruppe „Vitamine / Spurenelemente“ zugeordnet.



Abbildung 18 Therapeutische Einteilung der Vitamine.

Spezies

Die Suche nach einem Wirkstoff kann nach Jud 2005; Keller 2002; Zinsli 2001 auf verschiedene Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen & Marder, Skunk, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildkaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

Alter

Bei den Altersklassen kann zwischen neonatalen Tieren (Umstellung von intrauterin zu extrauterin), Jungtieren (im Wachstum) und adulten Tieren unterschieden werden.

Geschlecht

Ebenfalls kann nach bestimmten Anwendungen der Stoffe (vor allem Hormone) gesucht werden, welche geschlechtsspezifisch sind.

Applikationsart

Zu den Verabreichungsmöglichkeiten der Vitamine zählen:

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan

Wirkstoffklasse

Die Wirkstoffsuche kann auch nach der Wirkstoffklasse eingegrenzt werden. Für die Vitamine gelten folgende Auswahlmöglichkeiten:

- Carotinoide (Vitamin A)
- Steroide – Secosteroide (Vitamin D)
- Pyrane – Benzopyrane (Vitamin E)
- Naphtaline - Naphtochinone (Vitamin K)
- Azole (Pyrrole) - Thiazole (Thiamin)
- Pteridine - Flavine (Riboflavin)
- Pyridine (Niacin, Vitamin B6)
- Pteridine (Fohlsäure)
- Aminosäuren – Beta-Aminosäuren (Pantothersäure)
- Azole (Pyrrole) – Imidazole (Biotin)
- Azole (Pyrrole) – Tetrapyrrole - Porphyrine (Cyanocobalamin)

- Oxalane – Furane - Furanone (Vitamin C)

7.2 Anwendungsbeispiele

7.2.1 Fallbeispiel Vitaminvergiftung

Signalement

Hund, Labrador-Retriever, männlich, kastriert, 35 kg, 2 jährig.

Fragestellung

In einer Tierarztpraxis wird ein Hund vorgestellt, der eine Packung (100 Kapseln) Vitamin D₃ (Cholecalciferol 1,5 µg/Kapsel) gefressen hat. Der behandelnde Tierarzt entscheidet sich den Wirkstoff Cholecalciferol im CliniPharm nachzuschlagen, da er nicht sicher ist ob dieser toxisch ist.

Er öffnet die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (www.clinipharm.ch) und gibt den Begriff „Chole“ ein.

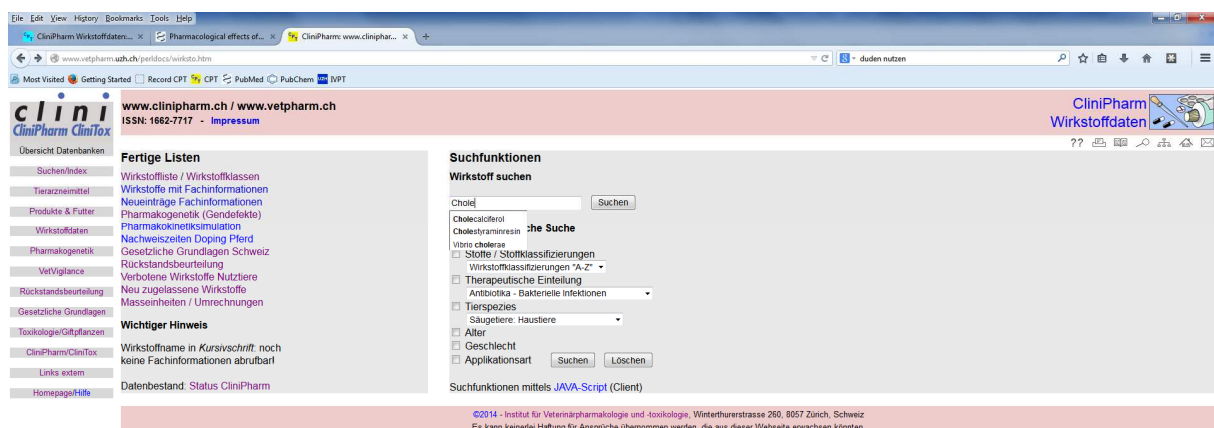


Abbildung 19 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank.

Das Suchergebnis mit dem Begriff „Chole“ ergibt folgende Resultate: Cholecalciferol, Cholestyraminresin und Vibrio cholerae.



Abbildung 20 Das Suchergebnis mit dem Begriff „Chole“.

Durch Anklicken des Wirkstoffes Cholecalciferol gelangt er auf dessen Hauptseite. Hier kann der Tierarzt durch Anwählen der entsprechenden Links zu den gewünschten Rubriken (z.B. Chemie, Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen, Präparate, Toxizität usw.) gelangen.



The screenshot shows the 'Cholecalciferol - Chemie' page on the CliniPharm CliniTox website. The page has a pink header with the logo and title. A left sidebar contains a list of navigation links: Suchen/Index, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, Dosierungen, Kontraindikationen, Unwünschte Wirk., Toxizität, Interaktionen, Rückstandsbeurteilung, and Präparate. The main content area includes:
 - **Klassifizierung:** Steroide → Secosteroide
 - **Synonyme:** Vitamin D3; Colecalciferol; Colecalciferolum
 - **CAS-Nummern:** Calcitriol (19356-17-3), Calcitriol (32222-06-3), Cholecalciferol (67-97-0), with links to PubChem
 - **Eigenschaften:** Description of Vitamin D3 structure and properties
 - **Lagerung / Stabilität:** Stability information
 - **Vorkommen in Nahrungsmitteln:** Occurrence in food
 - **Copyright:** ©2014 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz

Abbildung 21 Hauptseite des Wirkstoffeintrags Cholecalciferol.

Der Tierarzt sucht nun nach Informationen, ob Cholecalciferol toxisch ist für den Hund. Dafür wählt er die Rubrik "Toxizität" aus.



The screenshot shows the 'Cholecalciferol - Toxizität' page. The left sidebar is identical to the previous page. The main content area includes:
 - **Anwendungssicherheit:** Cholecalciferol hat ein kleines therapeutisches Fenster (Rumbeha 2006).
 - **Akute Toxizität:**
 - **Orale LD50:** Nager: 44 mg/kg (Fettman 2001c), Hund: 88 mg/kg (Fettman 2001c)
 - **Orale Toxizität:** Hund: Symptomatisch ab 2 mg/kg (Gubta 2007), Tödlich ab 10 mg/kg (Gubta 2007)
 - **Toxizität bei i.m. Injektionen:** Ferkel: > 100'000 IU/Tier (Wendt 2001b)
 - **Chronische Toxizität:** Hund: p.o. 500 - 1000 µg/kg über 2 - 3 Wochen (Gubta 2007; Spangler 1979), Schwein: p.o. 10000 - 35000 IU/kg/Tag (Wendt 2001b), Pferd: ab 40000 IU/500 kg über mehrere Monate (Harrington 1982)

Abbildung 22 Rubrik "Toxizität" des Wirkstoffeintrages Cholecalciferol.

Der Tierarzt erhält somit die Information, dass eine Aufnahme von 2 mg/kg zu Vergiftungssymptomen führen kann, die tödliche Dosis jedoch bei 10 mg/kg liegt. Da der Hund insgesamt 0,15 mg aufgenommen hat bedarf es keiner Therapie. Trotzdem sollten zur Sicherheit die Kalziumwerte bestimmt werden.

8 Diskussion

Die Informationen in CliniPharm/CliniTox ermöglichen es Tierärzten und medizinisch interessierten Personen rasch auf fundierte pharmakologische und toxikologische Daten zugreifen zu können.

Diese Datenbank bietet gegenüber den konventionellen Informationssystemen folgende Vorteile:

- Die gesammelten Informationen können über das Internet jederzeit und überall abgerufen werden.
- Die Datenbank wird laufend erweitert, geprüft und aktualisiert.
- Die computergestützte Suche ist simpel und schnell.
- Eine einfache und übersichtliche Bedienung ermöglicht ein schnelles Zugreifen auf die benötigten Informationen.
- CliniPharm/CliniTox verfügt über eine "Multiparametrische Suchfunktion". Diese beinhaltet die Suchkriterien: Tierart, therapeutische Gruppe, Wirkstoffklasse, Alter und Geschlecht. Somit wird eine praxisnahe Anwendung gewährleistet.
- Durch die verschiedenen Verknüpfungen der Daten innerhalb der Datenbank kann der Anwender innerhalb von CliniPharm/CliniTox weiterführende Informationen über den Wirkstoff aufrufen.

Erweiterung der Datenbank um die Substanzklasse der Vitamine

Durch die Erweiterung der Datenbank mit der Substanzklasse der Vitamine wurde eine relevante und für den praktizierenden Tierarzt und die praktizierende Tierärztin zentrale Stoffklasse aufgenommen. Die ersten Vitamine wurden anfangs des 19. Jahrhunderts entdeckt. Seither wurden in der Forschung bedeutende Erkenntnisse gewonnen; z.B. dass spezifische Tierarten Vitamine selbst synthetisieren können, andere hingegen nicht (z.B. Vitamin C). Weiterführend müssen anhand des zunehmenden Verständnisses der biochemischen Prozesse einige frühere Forschungsergebnisse im Bereich der Pharmakokinetik in Frage gestellt werden.

Die Dosierungen vieler Vitamine haben eine grosse Spannweite und wirken in der Regel erst bei sehr hohen Dosierungen toxisch. Aufgrund dessen ergeben sich bei den Dosierungsempfehlungen Variationsbereiche.

Die Recherche zur Stoffklasse der Vitamine war aufgrund deren Komplexität und der grossen Datenmenge entsprechend anspruchsvoll.

9 Glossar

CliniPharm:	Wirkstoffdatenbank des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
CliniTox:	Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Formatierungs-Tags:	Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
GST:	Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte
HTML:	<i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.
IVI:	Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe
Merck Index:	Nachschlagewerk für Stoffeigenschaften der wichtigsten Chemikalien, Drogen und biochemischen Stoffe.
Paradox:	Datenbank, in welche die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens geschriebenes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML-Dokument erzeugt.
PubChem:	Internetdatenbank über Moleküle und deren biologische Aktivität
Swissmedic:	Schweizerisches Heilmittelinstitut
TAK:	Tierarzneimittelkompendium

10 Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

Allen 2005

Allen DG, Dowling PM & Smith DA: Handbook of Veterinary Drugs.
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 3. Edition: 1111 pp, 2005

Anonymous 2013 cont.

Anonymous: Swissmedic AIPS - Arzneimittelinformation Schweiz.
Swissmedic, Bern (CH)

Anderson 1980b

Anderson R, Oosthuizen R, Maritz R, Theron A & Van Rensburg AJ: The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers.
Am J Clin Nutr 33(1): 71-76, 1980

Aschemann 2012

Aschemann M, Lebzien P, Hüther L, Döll S, Südekum KH et al: Effect of niacin supplementation on digestibility, nitrogen utilisation and milk and blood variables in lactating dairy cows fed a diet with a negative rumen nitrogen balance.
Arch Anim Nutr 66(3): 200-214, 2012

Banerjee 1997

Banerjee R: The Yin-Yang of cobalamin biochemistry.
Chem Biol 4(3): 175-186, 1997

Banerjee 2003

Banerjee R & Ragsdale SW: The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes.
Annu Rev Biochem 72: 209-247, 2003

Bassan 2012

Bassan M: A case for immediate-release niacin.
Heart Lung 41(1): 95-98, 2012

Bender 2003a

Bender DA: Riboflavin.
In: Nutritional Biochemistry of the vitamins (Bender DA, eds), Cambridge University Press, New York (USA), 2. Edition: pp 172-199, 2003

Bergsten 2003

Bergsten C, Greenough PR, Gay JM, Seymour WM & Gay CC: Effects of biotin supplementation on performance and claw lesions on a commercial dairy farm.
J Dairy Sci 86(12): 3953-3962, 2003

Blair 1985

Blair R & Newsome F: Involvement of water-soluble vitamins in diseases of swine.
J Anim Sci 60(6): 1508-1517, 1985

Boothe 2006a

Boothe DM: Drug Index
In: Problem-based feline medicine (Rand J, ed), Saunders Elsevier, Edinburgh (UK); pp 1353-1403, 2006

Brooks 1977

Brooks PH, Smith DA & Irwin VC: Biotin-supplementation of diets; the incidence of foot lesions, and the reproductive performance of sows.
Vet Rec 101(3): 46-50, 1977

Buettner 1996

Buettner GR & Jurkiewicz BA: Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid.
Radiat Res 145(5): 532-541, 1996

Campbell 2000

Campbell JR, Greenough PR & Petrie L: The effects of dietary biotin supplementation on vertical fissures of the claw wall in beef cattle.
Can Vet J 41(9): 690-694, 2000

Carey 1977

Carey CJ & Morris JG: Biotin deficiency in the cat and the effect on hepatic propionyl CoA carboxylase.
J Nutr 107(2): 330-334, 1977

Cebra 2004

Cebra CK & Cebra ML: Altered mentation caused by polioencephalomalacia, hypernatremia, and lead poisoning.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 20(2): 287-302, 2004

Center 2005

Center SA: Feline hepatic lipidosis.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 35(1): 225-269, 2005

Center 2014

Center SA: Copper Associated liver disease in the Dog: An emerging problem or chronic confusion?
AAHA Headquarters, Lakewood, Colorado

Christensen 1961

Christensen NA, Achor RW, Berge KG & Mason HL: Nicotinic acid treatment of hypercholesteremia. Comparison of plain and sustained-action preparations and report of two cases of jaundice.

Clark 1971

Clark L: Hypervitaminosis A: a review.
Aust Vet J 47(11): 568-571, 1971

Collins 1981

Collins MD & Jones D: Distribution of isoprenoid quinone structural types in bacteria and their taxonomic implication.
Microbiol Rev 45(2): 316-354, 1981

Comben 1984

Comben N, Clark RJ & Sutherland DJ: Clinical observations on the response of equine hoof defects to dietary supplementation with biotin.
Vet Rec 115(25-26): 642-645, 1984

Coursin 1961

Coursin DB: Present status of Vitamin B6 metabolism.
Am J Clin Nutr 9: 304-314, 1961

Cunha 1946

Cunha TJ, Lindley DC & Ensminger ME: Biotin Deficiency Syndrome in Pigs Fed Desiccated Egg White.
J Anim Sci 5: 219-225, 1946

Daugherty 2002

Daugherty M, Polanuyer B, Farrell M, Scholle M, Lykidis A et al: Complete reconstitution of the human coenzyme A biosynthetic pathway via comparative genomics.
J Biol Chem 277(24): 21431-21439, 2002

Davis 1997

Davis E & Wilkerson MJ: Hemolytic Anemia.
In: Current Therapy in Equine Medicine (NE Robinson, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 5. Edition: pp 344-348, 1997

De Moffarts 2005

de Moffarts B, Kirschvink N, Art T, Pincemail J & Lekeux P: Effect of oral antioxidant supplementation on blood antioxidant status in trained thoroughbred horses.
Vet J 169(1): 65-74, 2005

Distl 1994

Distl O & Schmid D: The influence of biotin supplementation on the conformation, hardness and health of claws of dairy cows.
Tierarztl Umsch 49: 581-588, 1994

Dowd 1995

Dowd P, Ham SW, Naganathan S & Hershtine R: The mechanism of action of vitamin K.
Annu Rev Nutr 15: 419-440, 1995

Dötsch 2000

Dötsch J, Demirakça S, Kratz M, Repp R, Knerr I et al: Comparison of methylene blue, riboflavin, and N-acetylcysteine for the reduction of nitric oxide-induced methemoglobinemia.
Crit Care Med 28(4): 958-961, 2000

Drackley 1998

Drackley JK, LaCount DW, Elliott JP, Klusmeyer TH, Overton TR et al: Supplemental fat and nicotinic acid for Holstein cows during an entire lactation.
J Dairy Sci 81(1): 201-214, 1998

Englard 1986

Englard S & Seifter S: The biochemical functions of ascorbic acid.
Annu Rev Nutr 6: 365-406, 1986

European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) 2014

European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), SIB Swiss Institute of Bioinformatics & Protein Information Resource (PIR): Universal Protein Resource (UniProt).
Collaboration between the European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), the SIB Swiss Institute of Bioinformatics and the Protein Information Resource (PIR)
www.uniprot.org

European Food Safety Authority 2014

European Food Safety Authority: Re-evaluation of food additives: tentative work programme 2014-2015.
European Food Safety Authority, Parma (Italy) 10.09.2014: Web, 2014

Evans 1988

Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily.
Science 240(4854): 889-895, 1988
(Hand M. eds). Mark Morris Institute, USA, 4. Edition: pp 21-111, 2000

Fenner 1989

Fenner WR: Diseases of the Brain.

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat (SJ Ettinger, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA); pp 578-629, 1989

Fernandez-Mejia 2005

Fernandez-Mejia C: Pharmacological effects of biotin.

J Nutr Biochem 16(7): 424-427, 2005

Fettman 2001b

Fettman MJ: Water-Soluble Vitamins.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed) Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition: pp 702-721, 2001

Fettman 2001c

Fettman MJ: Fat-Soluble Vitamins.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed) Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition: pp 683-701, 2001

Fitzgerald 2000

Fitzgerald T, Norton BW, Elliott R, Podlich H & Svendsen OL: The influence of long-term supplementation with biotin on the prevention of lameness in pasture fed dairy cows.

J Dairy Sci 83(2): 338-344, 2000

Fontenot 1989

Fontenot JP, Allen VG, Bunce GE & Goff JP: Factors influencing magnesium absorption and metabolism in ruminants.

J Anim Sci 67(12): 3445-3455, 1989

Fraser 1980

Fraser RC, Pavlovi S, Kurahara CG, Murata A, Peterson NS et al: The effect of variations in vitamin C intake on the cellular immune response of guinea pigs.

Am J Clin Nutr 33(4): 839-847, 1980

Friedman 2006

Friedman PA: Agents Affecting Mineral Ion. Homeostasis and Bone Turnover.

In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (A Goodman Gilman, ed), Mc Graw-Hill, New York (USA), 12. Edition: pp 1275-1306, 2006

Frigg 1989

Frigg M, Schulze J & Volker L: Clinical study on the effect of biotin on skin conditions in dogs.

Schweiz Arch Tierheilkd 131(10): 621-625, 1989

Funakoshi 2002

Funakoshi H, Yonemasu T, Nakano T, Matumoto K & Nakamura T: Identification of Gas6, a putative ligand for Sky and Axl receptor tyrosine kinases, as a novel neurotrophic factor for hippocampal neurons.

J Neurosci Res 68(2): 150-160, 2002

Furie 1988

Furie B & Furie BC: The molecular basis of blood coagulation.

Cell 53(4): 505-518, 1988

Ganji 2009

Ganji SH, Qin S, Zhang L, Kamanna VS & Kashyap ML: Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells.

Atherosclerosis 202(1): 68-75, 2009

Geyer 1981

Geyer H, Pohlenz J & Völker L: Morphological and histochemical studies of skin, mucous membranes and hooves of swine in experimental biotin deficiency.

Zentralbl Veterinarmed A 28: 574-592, 1981

Geyer 1984

Geyer H, Schulze J, Streiff K, Tagwerker F & Völker L: Der Einfluss des experimentellen Biotinmangels auf Morphologie und Histochemie von Haut und Klauen des Schweines.

Zentralbl Veterinarmed A 31: 519-538, 1984

Geyer 1994

Geyer H & Schulze J: The long-term influence of biotin supplementation on hoof horn quality in horses.

Schweiz Arch Tierheilkd 136(4): 137-149, 1994

Gigliobianco 2013

Gigliobianco T, Gangolf M, Lakaye B, Pirson B, von Ballmoos C et al: An alternative role of FoF1-ATP synthase in Escherichia coli: synthesis of thiamine triphosphate.

Sci Rep 3: 1-7, 2013

Goyer 2010

Goyer A: Thiamine in plants: aspects of its metabolism and functions.

Phytochemistry 71(14-15): 1615-1624, 2010

Gross 2000

Gross KL, Wedekind KJ, Cowell CS, Schonherr WD, Jewell DE et al: Nutrients.
In: Small Animal Clinical Nutrition

Gründer 1994

Gründer HD: Therapeutischer Index.
In: Krankheiten des Rindes (G Rosenberger, ed), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin (D); pp 1334-1362, 1994

Gubta 2007

Gubta RC: Non-anticoagulant rodenticides.
In: Veterinary Toxicology: basic and clinical principles (RC Gupta, ed), Academic, Amsterdam, London, 1. Edition: pp 548-560, 2007

Gwalter 2006

Gwalter RH: Vergiftungen.
In: Praktikum der Hundeklinik (PF Suter & B Kohn, eds), Parey, Stuttgart (D), 10. Edition: pp 1084-1101, 2006

Haltia 1970

Haltia M: The effect of folate deficiency on neuronal RNA content. A quantitative cytochemical study.
Br J Exp Pathol 51(2): 191-196, 1970

Hara 2009

Hara K & Akiyama Y: Collagen-related abnormalities, reduction in bone quality, and effects of menatetrenone in rats with a congenital ascorbic acid deficiency.
J Bone Miner Metab 27(3): 324-332, 2009

Hassan 2006

Hassan YI & Zemleni J: Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin.
J Nutr 136(7): 1763-1765, 2006

Hauschka 1989

Hauschka PV, Lian JB, Cole DE & Gundersen CM: Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone.
Physiol Rev 69(3): 990-1047, 1989

Hedges 2001

Hedges J, Blowey RW, Packington AJ, O'Callaghan CJ & Green LE: A longitudinal field trial of the effect of biotin on lameness in dairy cows.
J Dairy Sci 84(9): 1969-1975, 2001

Henkin 1990

Henkin Y, Johnson KC & Segrest JP: Rechallenge with crystalline niacin after drug-induced hepatitis from sustained-release niacin.
JAMA 264(2): 241-243, 1990

Herbert 1987

Herbert V: The 1986 Herman award lecture. Nutrition science as a continually unfolding story: the folate and vitamin B-12 paradigm.
Am J Clin Nutr 46(3): 387-402, 1987

Hewitson 2003

Hewitson KS, McNeill LA, Elkins JM & Schofield CJ: The role of iron and 2-oxoglutarate oxygenases in signalling.
Biochem Soc Trans 31(3): 510-515, 2003

Higuchi 2004

Higuchi H, Maeda T, Nakamura M, Kuwano A, Kawai et al: Effects of biotin supplementation on serum biotin levels and physical properties of samples of solar horn of Holstein cows.
Can J Vet Res 68(2): 93-97, 2004

Hildebrandt 1998

Hildebrandt H: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.
Walter de Gruyter, Berlin (D); 1745 pp, 1998

Hodis 1990

Hodis HN: Acute hepatic failure associated with the use of low-dose sustained-release niacin.
JAMA 264(2): 181, 1990

Honscha 2002

Honscha W: Vitamine.
In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W. Löscher, eds), Enke Verlag, Stuttgart, 3. Edition: pp 580-598, 2002

Huang 2003

Huang J & May JM: Ascorbic acid spares alpha-tocopherol and prevents lipid peroxidation in cultured H4IIE liver cells.
Mol Cell Biochem 247(1-2): 171-176, 2003

Hymes 1995

Hymes J, Fleischhauer K & Wolf B: Biotinylation of histones by human serum biotinidase: assessment of biotinyl-transferase activity in sera from normal individuals and children with biotinidase deficiency.
Biochem Mol Med 56(1): 76-83, 1995

Jaroenporn 2008

Jaroenporn S, Yamamoto T, Itabashi A, Nakamura K, Azumano I et al: Effects of pantothenic acid supplementation on adrenal steroid secretion from male rats.
Biol Pharm Bull 31(6): 1205-1208, 2008

Jones 1998b

Jones G, Strugnell SA & DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D.
Physiol Rev 78(4): 1193-1231, 1998

Jones 2004c

Jones SL & Blikslager AT: Disorders of the Gastrointestinal System.
In: Equine Internal Medicine (SM Reed, WM Bayly, DC Sellen, eds), Saunders, St. Louis (USA), 2. Edition: pp 769-949, 2004

Joshua 1959

Joshua JO: The Use of Biotin in Certain Skin Diseases of the Cat.
Vet Rec 71: 102, 1959

Josseck 1995

Josseck H, Zenker W & Geyer H: Hoof horn abnormalities in Lipizzaner horses and the effect of dietary biotin on macroscopic aspects of hoof horn quality.
Equine Vet J 27(3): 175-182, 1995

Jud 2005

Sedativa und Antidepressiva in der Veterinärmedizin: eine klinisch-pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im Arzneimittelinformationssystem Clinipharma.
Vet Med Diss, Zürich (CH) 1: 57 pp, 2005

Keller 2002

Auswertung der gesamten Literatur über veterinärmedizinisch eingesetzte Antiprotozoika und Antimykotika und Aufarbeitung der Ergebnisse in einer relationalen Datenbank für die Pharmakotherapie.
Vet Med Diss, Zürich (CH) 1: 51 pp, 2002

Kimmel-Jehan 1997

Kimmel-Jehan C, Jehan F & DeLuca HF: Salt concentration determines 1,25-dihydroxyvitamin D3 dependency of vitamin D receptor-retinoid X receptor--vitamin D-responsive element complex formation.
Arch Biochem Biophys 341(1): 75-80, 1997

Köster 2007

Köster A: Wirkung von Biotin auf intra- und interzelluläre Strukturen im Ballenhorn der Rinderklaue.
Vet Med Diss, Freie Universität Berlin (D); 174, 2007

Kraft 1999a

Kraft W: Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Hund und Katze.
Schattauer, Stuttgart (D); 165 pp, 1999

Kroker 2010d

Kroker R: Vitamine und Spurenelemente.
In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds), Enke Verlag, Stuttgart (D), 8. Edition: pp 363-374, 2010

Kulman 2001

Kulman JD, Harris JE, Xie L & Davie EW: Identification of two novel transmembrane gamma-carboxyglutamic acid proteins expressed broadly in fetal and adult tissues.
Proc Natl Acad Sci USA 98(4): 1370-1375, 2001

Lee 1989

Lee HC, Walseth TF, Bratt GT, Hayes RN & Clapper DL: Structural determination of a cyclic metabolite of NAD⁺ with intracellular Ca²⁺-mobilizing activity.
J Biol Chem 264(3): 1608-1615, 1989

Lee 2012

Lee LM, Leung CY, Tang WW, Choi HL, Leung YC et al: A paradoxical teratogenic mechanism for retinoic acid.
Proc Natl Acad Sci USA 109(34): 13668-13673, 2012

Leu 1987

Leu U: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss von oral verabreichtem Biotin auf das Hufhorn beim Pferd.
Vet Med Diss, Zürich (CH) 1: 63 pp, 1987

Li 2007b

Li X, Bickerdike R, Nickell D, Campbell P, Dingwall A et al: Investigations on the effects of growth rate and dietary vitamin C on skeletal muscle collagen and hydroxylsyl pyridinoline cross-link concentration in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*).
J Agr Food Chem 55(2): 510-515, 2007

Lienhart 2013

Lienhart WD, Gudipati V & Macheroux P: The human flavoproteome.
Arch Biochem Biophys 535(2): 150-162, 2013

Lorenz 1997

Lorenz D, Cornelius LM & Ferguson DC: Appendix.

In: Small Animal Medical Therapeutics (MD Lorenz, LM Cornelius, DC Ferguson, eds), Lippincott-Raven, Philadelphia (USA), 1. Edition: pp 563-610, 1997

Lozinsky 2002

Lozinsky E, Novoselsky A, Glaser R, Shames AI, Likhtenshtein GI et al: Effect of ionic strength on the binding of ascorbate to albumin.

Biochim Biophys Acta 1571(3): 239-244, 2002

Ludwig 1997

Ludwig ML & Matthews RG: Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes.

Annu Rev Biochem 66: 269-313, 1997

Maeng 2009

Maeng HG, Lim H, Jeong YJ, Woo A, Kang JS et al: Vitamin C enters mouse T cells as dehydroascorbic acid in vitro and does not recapitulate in vivo vitamin C effects.

Immunobiology 214(4): 311-320, 2009

Majee 2003

Majee DN, Schwab EC, Bertics SJ, Seymour WM & Shaver RD: Lactation performance by dairy cows fed supplemental biotin and a B-vitamin blend.

J Dairy Sci 86(6): 3106-1212, 2003

Makarchikov 2003

Makarchikov AF, Lakaye B, Gulyai IE, Czerniecki J, Coumans B et al: Thiamine triphosphate and thiamine triphosphatase activities: from bacteria to mammals.

Cell Mol Life Sci 60(7): 1477-1488, 2003

Manoj 2003

Manoj N & Ealick SE: Unusual space-group pseudosymmetry in crystals of human phosphopantothienoylcysteine decarboxylase.

Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 59(10): 1762-1766, 2003

Manzetti 2014

Manzetti S, Zhang J & van der Spoel D: Thiamin function, metabolism, uptake, and transport.

Biochemistry 53(5): 821-835, 2014

Maxie 1992

Maxie G & van Dreumel T: Cross-Canada disease report.

Can Vet J 33: 756-757, 1992

McEvoy 2007

McEvoy GK: AHFS Drug Information 2007.

American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda (USA); 3824 pp, 2007

McKenney 2010

McKenney J, Bays H, Koren M, Ballantyne CM, Paolini JF et al: Safety of extended-release niacin/laropiprant in patients with dyslipidemia.

J Clin Lipidol 4(2): 105-112, 2010

Morey 2011

Morey SD, Mamedova LK, Anderson DE, Armendariz CK, Titgemeyer EC et al: Effects of encapsulated niacin on metabolism and production of periparturient dairy cows.

J Dairy Sci 94(10): 5090-5104, 2011

Myllyharju 2004

Myllyharju J & Kivirikko KI: Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms.

Trends Genet. 20(1): 33-43, 2004

Nagode 1996

Nagode LA, Chew DJ, Podell M: Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 26(6): 1293-1330, 1996

National Academies Press 1982

National Academies Press: United States-Canadian Tables of Feed Composition: Nutritional Data for United States and Canadian Feeds, Third Revision.

National Academies Press, Washington (USA), 3. Edition: 156 pp, 1982

National Academy Press 1998

National Academy Press: Niacin.

In: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, (National Academy Press, eds), Washington (USA), 1. Edition: pp 123-149, 1998

National Academies Press 1998b

National Academies Press: Pantothenic Acid.

In: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, (National Academy Press, eds), Washington (USA), 1. Edition: pp 357-373, 1998

NCBI 2011 cont.

NCBI, National Center for Biotechnology Information: PubChem.
National Center for Biotechnology Information
www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

Noh 2005

Noh K, Lim H, Moon SK, Kang JS, Lee WJ et al: Mega-dose Vitamin C modulates T cell functions in Balb/c mice only when administered during T cell activation.
Immunol Lett 98(1): 63-72, 2005

O'Neil 2001

O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR & D'Arecca MA: The Merck Index.
Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ (USA); 2562 pp, 2001

Palumbo 1991

Palumbo PJ: Rediscovery of crystalline niacin.
Mayo Clin Proc 66(1): 112-113, 1991

Pastoor 1991

Pastoor FJ, Van Herck H, Van 'T Klooster AT & Beynen AC: Biotin deficiency in cats as induced by feeding a purified diet containing egg white.
J Nutr 121(11 Suppl): S73-S74, 1991

Plumb 2011

Plumb DC: Plumb's Veterinary Drug Handbook.
Wiley-Blackwell, Ames (USA), 7. Edition: 1187 pp, 2011

Pohanka 2012

Pohanka M, Pejchal J, Snopkova S, Havlickova K, Karasova JZ et al: Ascorbic acid: an old player with a broad impact on body physiology including oxidative stress suppression and immunomodulation: a review.

Radostits 2007d

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW & Constable PD: Specific diseases of uncertain etiology.
In: Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horse, Sheep, Pigs and Goats, Saunders Elsevier, New York (USA), 10. Edition: pp 1981-2042, 2007

Hauser 2012

Rassow J, Deutzmann R, Netzker R, Hauser K: Vitamine.
In: Biochemie, Thieme, Stuttgart (De), 3. Auflage: pp 273-303

Riis 1981

Riis RC, Sheffy BE, Loew E, Kern TJ & Smith JS: Vitamin E deficiency retinopathy in dogs.
Am J Vet Res 42(1): 74-86, 1981

Robinson 1987b

Robinson EN: Current Therapy in Equine Medicine.
In: Current Therapy in Equine Medicine (NE Robinson, ed) WB Saunders, Philadelphia (USA), 2. Edition: 784 pp, 1987

Rumbeiha 2006

Rumbeiha WK: Cholecalciferol.
In: Small Animal Toxicology, (ME Peterson & PA Talcott, eds), Saunders, Missouri (USA), 3. Edition: pp 489-498, 2006

Schaefer 2013

Schaefer U, Höchner P & Karrer C: Arzneimittelkompendium der Schweiz 2013.
Documed AG, Basel (CH), 34. Edition: 4992 pp, 2013

Scheer 1999

Scheer MS, Perlmutter S, Ross W & Katz DS: Ultrasonographic findings in niacin-induced hepatitis.
J Ultrasound Med 18(4): 321-323, 1999

Schneider 1985

Schneider KM, Parkinson GB, Houston JC & Leaver DD: 1,25 dihydroxyvitamin D3 increases plasma magnesium and calcium in sheep fed liquid diets low in calcium and magnesium.
Aust Vet J 62(3): 82-85, 1985

Schneider 2003

Schneider M, Niess AM, Rozario F, Angres C, Tschositsch K et al: Vitamin E supplementation does not increase the vitamin C radical concentration at rest and after exhaustive exercise in healthy male subjects.
Eur J Nutr 42(4): 195-200, 2003

Schneider 2005

Schneider C: Chemistry and biology of vitamin E.
Mol Nutr Food Res 49(1): 7-30, 2005

Schweigert 2009

Schweigert F: Vitamine.
In: Physiologie der Haustiere (Engelhardt W, ed), Enke Stuttgart, 3. Edition: pp 661-671, 2009

Sedgwick 2004

Sedgwick B: Repairing DNA-methylation damage.
Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5(2): 148-157, 2004

Seven 1996

Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiit G et al: Lipid peroxidation and vitamin E supplementation in experimental hyperthyroidism.
Clin Chem 42(7): 1118-1119, 1996

Shearer 2008

Shearer MJ & Newman P: Metabolism and cell biology of vitamin K.
Thromb Haemost 100(4): 530-547, 2008

Slyshenkov 1998

Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Trebukhina RV & Wojtczak L: Pantothenol protects rats against some deleterious effects of gamma radiation.
Free Radic Biol Med 24(6): 894-899, 1998

Slyshenkov 2001

Slyshenkov VS, Piwocka K, Sikora E & Wojtczak L: Pantothenic acid protects jurkat cells against ultraviolet light-induced apoptosis.
Free Radic Biol Med 30(11): 1303-1310, 2001

Slyshenkov 2004

Slyshenkov VS, Dymkowska D & Wojtczak L: Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics.
FEBS Lett 569(1-3): 169-172, 2004

Stanley 2001

Stanley JS, Griffin JB & Zempleri J: Biotinylation of histones in human cells. Effects of cell proliferation.
Eur J Biochem 268(20): 5424-5429, 2001

Steinbacher 2003

Steinbacher S, Hernandez-Acosta P, Bieseler B, Blaesse M, Huber R et al: Crystal structure of the plant PPC decarboxylase AtHAL3a complexed with an ene-thiol reaction intermediate.
J Mol Biol 327(1): 193-202, 2003

Stern 2007

Stern RH: The role of nicotinic acid metabolites in flushing and hepatotoxicity.
J Clin Lipidol 1(3): 191-193, 2007

Stöber 1994b

Stöber M: Störungen des Mineralstoffwechsels.
In: Krankheiten des Rindes (G Rosenberger, ed), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin (D), 3. Edition: pp 985-1119, 1994

Stöber 1994d

Stöber M: Vitaminmangel.
In: Krankheiten des Rindes (G Rosenberger, ed), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin (D), 3. Edition: pp 1099-1119, 1994

Stryer 1990

Stryer L: Biochemie.
Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg (DE), 1. Edition: 1127 pp, 1990

Subcommittee on Vitamin Tolerance 1987

Subcommittee on Vitamin Tolerance, Committee on Animal Nutrition & National Research Council: Vitamin Tolerance of Animals.
The National Academies Press, Washington (USA), 1. Edition: 106 pp, 1987

Tan 2005

Tan PH, Sagoo P, Chan C, Yates JB, Campbell J et al: Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells.
J Immunol 174(12): 7633-7644, 2005

Taskapan 2013

Taskapan H, Sahin I & Sikaneta T: Vitamin D and Kidney.
Int J Endocrinol 2013: Article ID: 164103, 2013

Toney 2005

Toney MD: Reaction specificity in pyridoxal phosphate enzymes.
Arch Biochem Biophys 433(1): 2005, 2005

Tully 1994

Tully DB, Allgood VE & Cidlowski JA: Modulation of steroid receptor-mediated gene expression by vitamin B6.
FASEB J 8(3): 343-349, 1994

Vail 1998

Vail DM, Chun R, Thamm DH, Garrett LD, Cooley AJ et al: Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (Stealth) liposomes: a randomized, double-blind clinical trial using a canine model.
Clin Cancer Res 4(6): 1567-1571, 1998

Vivekanandarajah 2011

Vivekanandarajah A, Ni S & Waked A: Acute hepatitis in a woman following excessive ingestion of an energy drink: a case report.
J Med Case Rep 277: doi: 10.1186/1752-19, 2011

Wood 1990b

Wood T, Weckman TJ, Henry PA, Chang SL, Blake JW et al: Equine urine pH: normal population distributions and methods of acidification. Equine Vet J 22(2): 118-121, 1990

Wu 2012

Wu XY & Lu L: Vitamin B6 deficiency, genome instability and cancer. Asian Pac. J. Cancer Prev. 13(11): 5333-5338, 2012

Yang 2014

Yang SJ, Choi JM, Kim L, Park SE, Rhee EJ et al: Nicotinamide improves glucose metabolism and affects the hepatic NAD-sirtuin pathway in a rodent model of obesity and type 2 diabetes. J Nutr Biochem 25(1): 66-72, 2014

Yoshida 2010

Yoshida E, Fukuwatari T, Ohtsubo M & Shibata K: High-fat diet lowers the nutritional status indicators of pantothenic acid in weaning rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. 74(8): 1691-1693, 2010

Zempleni 1999

Zempleni J & Mock DM: Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. Am J Clin Nutr 69(3): 504-508, 1999

Zenker 1995

Zenker W, Josseck H & Geyer H: Histological and physical assessment of poor hoof horn quality in Lipizzaner horses and a therapeutic trial with biotin and a placebo. Equine Vet J 27(3): 183-191, 1995

Zimmerly 2001

Zimmerly CA & Weiss WP: Effects of supplemental dietary biotin on performance of Holstein cows during early lactation. J Dairy Sci 84(2): 498-506, 2001

Zinsli 2001

Klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe gegen Helminthen und Arthropoden und ihre Einbindung in ein computergestütztes Therapie-Entscheidungshilfe-System. Vet Med Diss, Zürich (CH) 1: 44 pp, 2001

Danksagung

Ich möchte allen Personen, die am Gelingen meiner Doktorarbeit beteiligt waren, meinen Dank aussprechen. Insbesondere möchte ich dabei meinen Dank an die folgenden Personen richten:

Herrn Prof. Dr. F. R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Frau Prof. Dr. A. Liesegang für die stets fachlich kompetente Hilfe und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. D. Ch. Demuth für die Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Dr. C. M. Müntener für die fachliche Unterstützung bei meiner Arbeit.

Ebenfalls einen Dank aussprechen will ich meiner Familie und meiner Freundin Sabin, die mich auf meinem Weg begleitet haben.

Lebenslauf

Gaudio Stefano, geboren am 13. Juli 1986 in Baden, von Lupfig (AG).

1992 – 1998	Primarschule, Birr
1998 – 2001	Sekundarschule, Lupfig
2001 – 2003	Bezirksschule, Windisch
2003 – 2007	Kantonsschule Wettingen
2008 – 2013	Studium der Veterinärmedizin an der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
2014 – 2015	Dissertation Projekt CliniPharm, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich